

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN 2713-2927



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

ТЕМА
ВЫПУСКА

Актуальные вопросы педиатрии

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Клинические случаи
- Организация здравоохранения
и общественное здоровье



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



3'2020
Том 35

ISSN 2713-2927

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 35, № 3, 2020

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 35, No. 3, 2020

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor
German Heart Institute (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Н.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенко

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor
Hebei Medical University (Hebei, China)
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslaw D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук
Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзон**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2073-8552
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева
Редактор-переводчик	Н.Д. Анфиногорова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.09.2020

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Nina D. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karaskov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor
Tomsk State University (Tomsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Altay State Medical University (Barnaul, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Evgeny L. Choyzonov**<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Evgeny V. Shlyakhto**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2073-8552
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva
English Language Editor:	N.D. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	September 29, 2020

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакторов выпуска 12 From the editors of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

**Дамбаев Б.Н., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И.,
Плотникова И.В., Сморгон А.В., Криволапов С.Н.,
Гуляев А.М.**
Современные подходы к электрокардиостимуляции
у детей с атриовентрикулярными блокадами:
обзор литературы

**14 Dambaev B.N., Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I.,
Plotnikova I.V., Smorgon A.V., Krivolapov S.N.,
Gulyaev A.M.**
A review of current approaches to pacing in children with
atrioventricular blocks

**Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., Олейник О.А.,
Дираева Н.М., Денисов Н.С.**
Субклинические маркеры кардиометаболического
риска у детей и подростков с ожирением

**32 Samoilova J.G., Vorozhtsova I.N., Oleynik O.A.,
Diraeva N.M., Denisov N.S.**
Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children
and adolescents

**Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В.,
Ворожцова И.Н., Филиппова Т.А., Денисов Н.С.,
Дьяков Д.А.**
Состав и метаболическая активность микробиоты
пищеварительной системы у детей и подростков
с ожирением

**38 Samoilova J.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Vorozhtsova I.N.,
Filippova T.A., Denisov N.S., Dyakov D.A.**
Composition and metabolic activity of the gut microbiota
in obese children and adolescents

**Лобанова О.А., Трусова Д.С., Руденко Е.Е.,
Проценко Д.Д., Коган Е.А.**
Патоморфология новой коронавирусной инфекции
COVID-19

**47 Lobanova O.A., Trusova D.S., Rudenko E.E., Protsenko D.D.,
Kogan E.A.**
Pathomorphology of a new coronavirus infection COVID-19

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

**Желев В.А., Погудина А.С., Михалев Е.В., Окороков А.О.,
Кривоногова Т.С., Нагаева Т.А., Пономарева Д.А.**
Особенности течения восстановительного периода
гипоксического поражения центральной нервной
системы у детей первого года жизни с врожденными
пораками сердца

**53 Zhelev V.A., Pogudina A.S., Mikhalev E.V., Okorokov A.O.,
Krivonogova T.S., Nagaeva T.A., Ponomareva D.A.**
Features of the recovery period of hypoxic lesion to the
central nervous system in children of the first year of life
with congenital heart disease

**Аникеенко А.А., Игишева Л.Н., Данильченко Я.В.,
Авдюшкина Т.В.**
Социально-психологические особенности детей
после радикальной коррекции врожденного порока
сердца

**61 Anikeenko A.A., Igisheva L.N., Danilchenko Y.V.,
Avdushkina T.V.**
Social-psychological characteristics of children after radical
correction of congenital heart disease

**Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В.,
Карпов Р.С.**
Влияние вскармливания на механику левого
желудочка сердца у детей, рожденных с низкой
и экстремально низкой массой тела

**67 Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V.,
Karpov R.S.**
Influence of feeding on the left ventricular mechanics in
children born with low and extremely low body weight

**Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А.,
Гундарев Е.А., Бурко Н.В.**
Новые возможности оценки сократимости левого
желудочка методом двумерной speckle tracking
эхокардиографии

**78 Oleynikov V.E., Smirnov Y.G., Galimskaya V.A.,
Gundarev E.A., Burko N.V.**
New capabilities in assessing the left ventricular contractility
by two-dimensional speckle tracking echocardiography

Беляева С.Н., Трубачева О.А.
Роль сероводорода и монооксида углерода в коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

Сиротина М.А., Кологривова И.В.
Взаимосвязь субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2-го типа

Ополонская П.Е., Максимов Н.И., Сметанин М.Ю.
Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на ремоделирование левого желудочка при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Белокурова А.В., Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю.
Анализ антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой радиочастотной аблацией в реальной клинической практике

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Плотнокова И.В., Криволапов С.Н., Картофелева Е.О.
Оценка потенциального повреждающего эффекта радиочастотного воздействия у детей в проспективном наблюдении (серия клинических случаев)

Фокин А.А., Борсук Д.А., Шкаредных В.Ю., Таурагинский Р.А., Панков А.С.
Мультиспиральная компьютерная томография-венография в амбулаторной флебологической практике

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Клепиков О.В., Кулинцова Я.В.
Анализ заболеваемости детского населения Воронежа болезнями системы кровообращения

Островик М.О., Кавешников А.В., Серебрякова В.Н.
Информированность и отношение студенческой молодежи к цифровой медицине

Цыганкова Д.П., Максимов С.А., Куракин М.С., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.
Особенности питания населения в зависимости от социально-экономических условий

85 Belyaeva S.N., Trubacheva O.A.
The role of hydrogen sulfide and carbon monoxide in collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease

92 Sirotina M.A., Kologrivova I.V.
Relationship of FoxP3+ T-lymphocyte subpopulations with metabolic parameters in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

99 Opolonskaya P.E., Maximov N.I., Smetanin M.Yu.
Effect of obstructive sleep apnea syndrome on left ventricular remodeling in acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

106 Belokurova A.V., Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu.
Analysis of pre-ablation oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice

CLINICAL CASES

115 Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Plotnikova I.V., Krivolapov S.N., Kartofeleva E.O.
Assessment of the potential damaging effect of radiofrequency exposure in children in prospective follow-up (case report series)

124 Fokin A.A., Borsuk D.A., Shkarednykh V.Yu., Tauraginskii R.A., Pankov A.S.
Multidetector spiral computed tomography-venography in outpatient phlebological practice

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

133 Kolyagina N.M., Berezhnova T.A., Klepikov O.V., Kulintsova Y.V.
Analysis of cardiovascular morbidity in the pediatric population of the city of Voronezh

140 Ostrovik M.O., Kaveshnikov A.V., Serebryakova V.N.
Awareness and attitudes of student youth to digital medicine

150 Tsygankova D.P., Maksimov S.A., Kurakin M.S., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L.
Features of nutrition in the population depending on socioeconomic conditions

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!
Сердечно приветствую вас на страницах нашего издания!



Все мы являемся свидетелями того, как стремительно меняется жизнь, и наша задача – выдерживать этот темп. Изменения касаются всех сторон жизни; не избежал этой участи и наш журнал. С июля этого года он выходит под названием «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины». И это первый номер издания с новым названием.

Главной причиной для переименования стала рекомендация экспертов АНРИ (Ассоциация научных редакторов и издателей), которые год назад провели аудит нашего издания. Прежнее название «Сибирский медицинский журнал» было идентично аналогичному научному СМИ из Иркутска. Эта ситуация, сложившаяся не по нашей вине, затрудняла продвижение издания в наукометрическую базу данных Scopus. После консультации с экспертами АНРИ мы приняли непростое решение о переименовании журнала, реализовали его в июле этого года и получили новое Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020. Надеюсь, что новое название станет для вас органичным продолжением предыдущего, и в то же время принесет с собой новые смыслы и новые осознания.

Друзья, хочу обратить ваше особое внимание на ситуацию в РИНЦ в связи с переименованием издания. Согласно принципам платформы Elibrary (Национальной электронной библиотеки), в случае переименования

журнала сохраняются обе карточки издания – со старым и новым названием. При поиске журнала в e-library на странице <https://elibrary.ru/titles.asp> вы можете увидеть оба названия журнала – новое и старое. Информация на этой странице отражает наукометрические показатели номеров журнала с каждым из названий. В учетной карточке издания с новым названием https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=75240 указаны история переименований и учредитель (Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН). Приведена дата смены названия, отражена преемственность – это касается основных характеристик издания, редакционной политики.

Чтобы посмотреть наукометрические данные нашего издания со старым либо с новым названием, нужно пройти на вкладку «Анализ публикационной активности журнала» https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=25816, либо https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=75240. Здесь можно видеть абсолютную идентичность наукометрических данных журнала, что говорит о полной преемственности показателей издания в случае его переименования.

Конечно, необходимо некоторое время, чтобы произошла адаптация к изменившейся реальности. Наша общая задача – сделать так, чтобы журнал вернул себе узнаваемость в связи с переименованием. И здесь нам нужна помощь наших авторов, читателей и друзей. Важно понимание, что информация, которую вы получаете при поиске журнала с новым наименованием, не отражает наукометрию журнала. Только вкладка «Анализ публикационной активности журнала» дает адекватные сведения о наукометрических показателях издания «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины».

Дорогие коллеги! Наш журнал зародился в исторических стенах Императорского Томского университета 100 лет назад. В 1996 г. мы восстановили его издание. Практически за четверть века журнал приобрел весомый авторитет, всегда реагировал на самые актуальные проблемы современной медицины, сохраняя и пропагандируя замечательные традиции российской научно-клинической школы, активно поддерживал творческую молодежь. Мы высоко ценим и любим наш журнал и уверены, что изменение его названия в сложившейся ситуации будет способствовать росту его наукометрических показателей, скорейшему продвижению в базу данных Scopus. В этом мы все заинтересованы – и издатели, и авторы, и читатели.

Главный редактор журнала
Академик РАН

Р.С. Карпов

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!



Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Рада приветствовать вас на страницах очередного выпуска нашего, теперь уже с новым названием, издания – «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины». Этот номер задумывался как тематический, посвященный актуальным проблемам педиатрии, но получился он многогранным, в него вошли статьи не только по заявленной тематике. Редакционной коллегией было принято решение включить рукописи, которые прошли полный редакционный цикл и ожидали публикации. Я считаю, что это не случайно, формирование многих заболеваний, которые диагностируются у взрослых, начинается именно в детском и подростковом возрасте.

Открывают номер обзоры литературы и лекции, посвященные весьма актуальным вопросам медицины как у детей, так и у взрослых. В первой статье представлены современные подходы к электрокардиостимуляции в детском возрасте; рассмотрены преимущества и недостатки ее применения в зависимости от способа имплантации и режима, которые наиболее часто используются в педиатрической практике. Следующие два обзора расширяют наши знания в области изучения ожирения у детей и подростков, представлены современные данные о микробиоте пищеварительной системы, маркерах кардиометаболического риска. Последняя статья посвящена чрезвычайно актуальной проблеме современности, которая может коснуться абсолютно всех слоев населения, – коронарновирусной инфекции COVID-19, авторы подробно описывают особенности патоморфологии этого заболевания.

Не теряют своей актуальности исследования, посвященные врожденным порокам сердца (ВПС). В двух статьях раздела «Клинические исследования» представлены особенности социально-психологического развития детей с корригированными ВПС и течения восстанови-

тельного периода гипоксического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни с ВПС. В ряде статей этого раздела авторы знакомят читателей с новыми возможностями в оценке сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии. Одна из этих статей посвящена влиянию вскармливания на механику левого желудочка сердца у детей, рожденных в разные сроки гестации, что является весьма перспективным направлением в изучении физиологии постнатального развития контрактильности левого желудочка. Далее представлены результаты в изучении роли сероводорода и монооксида углерода в коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца, данные по взаимосвязи субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2-го типа. Проанализированы влияние синдрома обструктивного апноэ сна на ремоделирование левого желудочка при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства; антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой радиочастотной аблацией в реальной клинической практике.

Одна из работ, опубликованная в разделе «Клинические случаи», знакомит нас с уникальными данными по оценке потенциального повреждающего эффекта радиочастотного воздействия у детей. Впервые в мире авторы показали на основе практического проспективного наблюдения и прямой регистрации электрических внутрисердечных потенциалов ненарушенную электрическую активность в месте предыдущей аблации, и, следовательно, наличие жизнеспособного миокарда и отсутствие значимых рубцовых изменений в этой области. В другой работе описываются возможности мультиспиральной компьютерной томографии-венографии в амбулаторной флебологической практике.

В разделе «Организация здравоохранения и общественное здоровье» представлен анализ заболеваемости детского населения Воронежа болезнями системы кровообращения, рассмотрены вопросы особенностей питания населения в зависимости от социально-экономических условий, дана оценка информированности и отношению студенческой молодежи к цифровой медицине.

В заключение благодарю всех авторов представленных публикаций, выпускаемый номер получился разнообразным и очень интересным по содержанию. Опубликованные работы носят междисциплинарный характер, их актуальность обусловлена развитием приоритетов в области медицины у пациентов разных возрастных категорий.

Позвольте пожелать всем здоровья, неустанного научного поиска, интересных исследований и востребованных результатов.

**Искренне ваша,
Ирина Владимировна Плотникова,
ответственный редактор выпуска, д-р мед. наук,
заведующий отделением детской кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ**



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-14-31>
УДК 616.12-008.313:615.84]-053.2

Современные подходы к электрокардиостимуляции у детей с атриовентрикулярными блокадами: обзор литературы

Б.Н. Дамбаев, О.Ю. Джаффарова, Л.И. Свинцова, И.В. Плотникова,
А.В. Сморгон, С.Н. Криволапов, А.М. Гуляев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

В настоящее время электрокардиостимуляция является основным методом лечения у детей с жизнеугрожающими брадиаритмиями. Атриовентрикулярная блокада (АВБ) высокой степени остается основным показанием для постоянной электрокардиостимуляции в детском возрасте. Факторами, определяющими специфику имплантации устройств в педиатрической популяции, являются антропометрические данные ребенка и соответствие их размерам стимулятора и электродов, необходимость длительной (пожизненной) кардиостимуляции и многократной замены электрокардиостимулятора (ЭКС), высокий уровень активности ребенка, изменение физических размеров тела в динамике (необходимость имплантации электродов «с запасом» и их замены), в ряде случаев – сопутствующие врожденные пороки сердца (ВПС), особенно при наличии внутрисердечных шунтов. Одним из спорных вопросов детской кардиостимуляции остается выбор способа имплантации (эпикардиальный или эндокардиальный). Согласно публикациям последних лет, использование методик эпикардиальной имплантации электродов находит все большее применение как в силу более серьезных осложнений трансвенозной электрокардиостимуляции, так и в связи с возможностью выбора гемодинамически оптимальной зоны стимуляции при эпикардиальной методике для предотвращения пейсмейкер-индуцированной диссинхронии. Такой подход позволяет максимально оттянуть установку эндокардиальной системы стимуляции, применение которой актуализирует нерешенную на сегодняшний день не только в России, но и в мире проблему эндоваскулярной экстракции электродов у детей. В статье представлен обзор литературы по применению постоянной ЭКС у детей, рассмотрены преимущества и недостатки применения эндокардиальной и эпикардиальной систем ЭКС, обсуждаются различные способы имплантации и режимы ЭКС, наиболее часто применяемые в педиатрической практике.

Ключевые слова:	электрокардиостимуляция, атриовентрикулярная блокада, дети, эпикардиальная и эндокардиальная система электрокардиостимуляции, зоны стимуляции, одно- и двухкамерная электрокардиостимуляция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	в обзор были включены статьи, темы и исследования которых соответствуют Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.
Для цитирования:	Дамбаев Б.Н., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Плотникова И.В., Сморгон А.В., Криволапов С.Н., Гуляев А.М. Современные подходы к электрокардиостимуляции у детей с атриовентрикулярными блокадами: обзор литературы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):14–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-14-31 .

A review of current approaches to pacing in children with atrioventricular blocks

Bair N. Dambaev, Olga Yu. Dzhaffarova, Liliya I. Svintsova, Irina V. Plotnikova, Andrey V. Smorgon, Sergey N. Krivolapov, Avenir M. Gulyaev

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Pacing is currently the main method of treatment in children with life-threatening bradyarrhythmias. The high-grade atrioventricular block remains the main indication for permanent pacing in children. The factors that determine the specificity of device implantation in the pediatric population are as follows: anthropometric data of a child and their compliance with the size of a pacemaker and the electrodes, the need for long-term (lifelong) cardiac stimulation and multiple replacements of a pacemaker, high level of child's activity, changes in the physical parameters of the body over time (the need for implantation of the leads "with reserve" and their replacement), and, in some cases, the presence of concomitant congenital heart defects, especially, with intracardiac shunts. One of the controversial issues in pediatric cardiac stimulation is choosing a method of implantation (epicardial or endocardial). According to recent reports, the epicardial lead implantation techniques are increasingly being used because the transvenous pacemakers are associated with more serious complications and due to the capability to choose hemodynamically optimal stimulation zone in epicardial technique to prevent pacemaker-induced dyssynchrony. This approach allows to ultimately postpone the implantation of the endocardial stimulation system, administration of which is associated with the problem of endovascular lead extraction in children, the problem, which has not been resolved not only in Russia but also worldwide. This review article discusses recent literature on the use of permanent pacing in children, including the advantages and disadvantages of using the endocardial and epicardial pacemaker systems as well as various methods of implantation and pacemaker modes most often used in pediatric practice.

Keywords:	pacing, atrioventricular block, children, epicardial and endocardial pacing, zones of pacing, one- and two-chamber pacing.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the review contains manuscripts, studies of which correspond to WMA declaration of Helsinki.
For citation:	Dambaev B.N., Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Plotnikova I.V., Smorgon A.V., Krivolapov S.N., Gulyaev A.M. A review of current approaches to pacing in children with atrioventricular blocks. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):14–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-14-31 .

Введение

Электрокардиостимуляция была введена в клиническую практику несколько десятилетий назад и все чаще используется в педиатрии [1]. У детей основной причиной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) является наличие жизнеугрожающих брадиаритмий, таких как атриовентрикулярная блокада (АВБ), синдром слабости синусового узла и бинодальная патология, которые могут быть как врожденными, так и возникающими на фоне или после перенесенного миокардита, либо развивающимися как осложнения после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) [2].

АВБ высокой степени остается основным показанием для постоянной электрокардиостимуляции в детском возрасте. В настоящее время имплантация системы ЭКС для постоянной стимуляции является распространенной процедурой у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, после кардиохирургических операций, АВБ даже у новорожденных и детей младшего возраста [3, 4].

Introduction

Cardiac pacing has been introduced into clinical practice decades ago and its use is on the rise in pediatrics [1]. The main reason for cardiac pacemaker implantation in children is the presence of life-threatening bradyarrhythmias such as atrioventricular (AV) block, sick sinus syndrome (SSS), and bimodal pathology, all of which may be either congenital or acquired due to the ongoing or past myocarditis or a complication after surgical correction of congenital heart defects (CHD) [2]. High-degree AV block remains the main indication for permanent cardiac pacing in children. The implantation of a pacing system for permanent stimulation is a common procedure in patients with congenital and acquired heart defects, AV block, and after cardiac surgery even in newborns and young children [3, 4].

However, the use of permanent pacing in children remains a challenging task. Many pediatric issues including the anthropometric characteristics, their rapid change due to child's growth, the need for multiple

Однако применение постоянной стимуляции у детей остается сложной задачей. Многие педиатрические проблемы, такие как антропометрические характеристики, их быстрое изменение по мере роста ребенка, необходимость многократной замены системы ЭКС в течение жизни, сопутствующие ВПС, наличие остаточных внутрисердечных шунтов, активный образ жизни должны быть рассмотрены при решении вопроса об имплантации ЭКС. Выбор оптимальной системы ЭКС для ребенка требует четкого понимания основных характеристик современных аппаратов и показаний к постоянной стимуляции, преимуществ и недостатков тех или иных режимов стимуляции и способов имплантации ЭКС и электродов, интенсивного физического развития ребенка и возможных осложнений [2].

Краткая история электрокардиостимуляции и ее исторические аспекты в детской практике

Электрокардиостимуляция применяется с конца 50-х гг. прошлого столетия. Прогресс детской кардиохирургии способствовал значительному развитию электрокардиостимуляции, поскольку безупречно выполненные внутрисердечные коррекции ВПС часто сопровождались развитием АВБ сердца [1].

Первые опыты применения ЭКС

1932 г. – А. Хайман (Albert Hyman) продемонстрировал собственный аппарат artificial pacemaker (искусственный водитель ритма – ИВР).

В начале 1950-х гг. создан первый портативный ЭКС с питанием от сети. К сожалению, первые устройства для ЭКС были громоздкими, из-за чего их приходилось катать на тележках (каталках).

В истории электрокардиостимуляции конец 1950-х – начало 1960-х гг. были ознаменованы важными событиями. Всемирно известный кардиохирург У. Лиллехей (Walton Lillehei) обратился в компанию Medtronic с просьбой придумать «что-нибудь получше» с целью усовершенствования физических параметров ЭКС. Так, в 1957 г. Эрл Баккен (Earl E. Bakken), являвшийся соучредителем Medtronic Inc., выпустил первый переносной ЭКС с питанием от батареи, который после четырех недель экспериментов уже использовался в клинической практике. Однако часто возникали инфекционные осложнения, связанные с электродами, и было очевидно, что необходимо создание полностью имплантируемого ЭКС.

8 октября 1958 г. считается основной отправной точкой в истории электрокардиостимуляции по всему миру. В этот день хирург А. Сеннинг (Ake Senning) посредством левосторонней торакотомии имплантировал пациенту по имени А. Ларсон (Arne Larsson) два миокардиальных электрода и первый имплантируемый ЭКС, созданный Р. Элмквистом (R. Elmquist), рисунок 1.

К концу 1970-х гг. были произведены первые двухкамерные системы ЭКС, позволявшие достигнуть синхронного сокращения между предсердиями и желудочками. В 1980-х гг. были созданы первые электроды со стероидным покрытием.

Аппараты ЭКС за свой непродолжительный период применения в клинической практике претерпели значительные усовершенствования: уменьшение размеров; увеличение продолжительности срока службы батареи; создание двухкамерных (секвенциальных) моделей; разработка различных вариантов частотно-адаптивных аппаратов [1].

replacements of a pacing system over a lifetime, concomitant CHD, the presence of residual intracardiac shunts, and active lifestyle should be considered while making a decision regarding an implantation of pacing system. The choice of pacing system for a child requires a clear understanding of the main characteristics of cutting-edge devices, indications for permanent pacing, advantages and disadvantages of stimulation, approaches to implantation of a cardiac pacing system and the leads, physical growth and development of a child, and potential complications [2].

Brief history and historical aspects of cardiac pacing in pediatric practice

Cardiac pacing has been used since the late 1950s. The progress in pediatric cardiac surgery contributed to a significant development of cardiac pacing because the impeccably performed intracardiac corrections of CHD were frequently associated with the development of AV block [1].

Early experience of implementing pacing systems

1932: Albert Hyman demonstrated the self-designed artificial pacemaker apparatus.

In the beginning of 1950s, the first portable mains-powered pacemaker system was created. Unfortunately, the first devices for cardiac pacing were bulky so they required to be driven about on carts.

The time from the late 1950s to early 1960s was marked by significant events in the history of cardiac pacing. World-famous cardiac surgeon Walton Lillehei contacted the Medtronic company and requested to invent something better to improve physical parameters of cardiac pacemakers. Indeed, in 1957, Earl E. Bakken, a cofounder of the Medtronic Inc., produced the first portable pacemaker with battery power, which was used in clinical practice as early as four weeks after the experiments. However, the infectious complications associated with the leads were quite common so it became evident that the creation of a fully implantable pacemaker system is necessary.

October 8, 1958 is known as a new departure in the worldwide history of pacing. At that day, a surgeon Ake Senning implanted, through the left thoracotomy, two miniature electrodes and the first implantable cardiac pacemaker, created by R. Elmquist, to a patient whose name was Arne Larsson (Fig. 1).

In the late 1970s, two-chamber cardiac pacemakers were created for the first time allowing to achieve synchronous contractions between the atria and ventricles. The first steroid-eluting epicardial pacing leads were developed in 1980s.

During a short period of being used in clinical practice, cardiac pacing devices underwent significant improvements, namely: size reduction, increase in duration of battery life, creation of two-chamber models, and development of diverse variants of rate-responsive pacing [1].



Рис. 1. Р. Элмквист, А. Сеннинг и А. Ларсон (слева направо)
Fig. 1. R. Elmqvist, A. Senning, and A. Larsson (from left to right)

Показания к имплантации ЭКС у детей

Ежегодно отмечается рост числа детей и пациентов молодого возраста с постоянными ЭКС, но количество имплантируемых ЭКС в детском возрасте, включая новорожденных, составляет не более 1% всех ЭКС в мире [5]. В связи с этим компании-производители ИВР не предусматривают дальнейшую разработку специальных детских систем ЭКС, отчего применение ЭКС у детей требует высокого профессионализма специалистов, сталкивающихся с данной проблемой в клинической практике. Технические усовершенствования стимулирующих систем привели к появлению современных физиологических ЭКС, которые по своим размерам и возможностям достаточно безопасно применяются у детей любого возраста [6–9]. Все достижения как в техническом, так и в программном обеспечении кардиостимуляторов служат основной цели – адекватной электрической коррекции нарушений ритма и проводимости сердца таким образом, чтобы моделировать естественную, свойственную сердцу электрическую функцию.

Естественно, научно-технический прогресс позволил разрешить ряд проблем, к примеру, высокий порог стимуляции при эпикардиальной системе ЭКС удалось преодолеть путем создания новых эпикардиальных электродов со стероидным покрытием, что дает возможность снизить воспалительный процесс в раннем послеоперационном периоде [1, 10]. Более того, продолжающаяся техническая революция физики электричества способствует созданию более усовершенствованных систем ЭКС и минимизации их размеров, соответственно, улучшилось качество стимулирующих систем. Примером тому являются ЭКС нового поколения без электродов – Medtronic Micra и Nanostim. Эти устройства характеризуются малыми размерами (не больше колпачка ручки) и устанавливаются прямо в сердце. Значительный объем самого ЭКС занимает батарейка. По мере истощения срока службы батареи необходимо провести хирургическую операцию по ее замене, хотя в настоящее время многие специалисты ищут пути разрешения данной проблемы посредством беспроводной электромагнитной подзарядки. К сожалению, опыт клинического применения данных девайсов недостаточен, из-за чего на сегодняшний день они не могут использоваться в детской практике, к тому же у них имеются свои недостатки при использовании в клинической практике [11, 12].

Indications to cardiac pacemaker implantation in children

Evidence suggests that the number of children and young-age patients with permanent cardiac pacemakers is increased annually, but the number of implanted pacemakers in children including newborns does not exceed 1% of all pacemakers in the world [5]. In this regard, the companies producing pacemakers do not intend a further development of special pediatric pacemaker systems so the administration of pacemakers in children requires high professionalism from the specialists facing this problem in clinical practice. The technological improvements of pacing systems has resulted in the development of state-of-the-art physiological cardiac pacemakers, which are safely used in children of any age due to their sizes and abilities [6–9]. All achievements of both technological and software provision of cardiac pacemakers serve to the ultimate aim of adequate electrical correction of heart rhythm and conduction disorders through the modeling of natural electrical function native to the heart.

It is natural that the scientific-technological progress provided a way to solve some problems, for example, a high threshold of stimulation in case of epicardial pacemaker system. This issue was overcome through the creation of new steroid-eluting epicardial pacing leads, which allow to decrease the inflammatory process in the early postoperative period [1, 10]. Moreover, the continuing technological revolution in the physics of electricity contributes to the creation of more advanced cardiac pacemaker systems and to the minimization of their sizes. Therefore, the quality of cardiac pacemaker systems has improved. Case in point is a leadless cardiac pacemaker system Medtronic Micra and Nanostim. These devices are characterized by small sizes not exceeding a pen lid and are placed directly into the heart. A power battery takes a significant volume of the cardiac pacemaker.

As the battery depletes, surgery is necessary to replace it, although many experts are currently looking for ways to solve this problem through wireless electromagnetic charging. Unfortunately, the experience of clinical use of these devices is insufficient, which is why today

Специалисты аритмологи-кардиологи сталкиваются с рядом задач, которые должны быть решены, учитывая все анатомо-физиологические особенности ребенка и перспективы длительной стимуляции. Основная цель имплантации ЭКС – это не только адекватное восстановление сердечного ритма, но также минимизация возможных осложнений (побочных эффектов), связанных как с самой процедурой имплантации, так и с последствиями длительной электрокардиостимуляции сердца.

Показания к имплантации ЭКС корректировались по мере поступления новой информации и совершенствования технологий в развитии системы данного метода лечения брадиаритмий. Изначально ЭКС использовались только для ведения пациентов с послеоперационными АВБ [1]. В последующем технические параметры, возможности ЭКС и их программирования расширились, что позволило применять ЭКС и в других клинических ситуациях, сопровождающихся выраженной брадикардией или значимыми паузами ритма.

Рекомендации по применению ЭКС у детей разработаны различными ассоциациями и сообществами и достаточно полезны в ежедневной практике врача. Однако следует помнить, что уровень доказанности для этих рекомендаций низкий. Большинство рекомендаций для детей, нуждающихся в постоянной стимуляции, не подтверждены проспективными исследованиями и основываются на мнении экспертов [4, 5, 13–15]. Основным показанием к имплантации ЭКС в детской практике является наличие симптоматики (приступы Морганьи – Адамса – Стокса, низкая толерантность к физической нагрузке, быстрая утомляемость), выраженная брадикардия (менее 55 уд./мин – у детей до 1 года, менее 50 уд./мин – у детей старше 1 года, менее 40 уд./мин – в подростковом периоде) и продолжительность асистолии более 3 с. [14], хотя все эти критерии в большей степени носят рекомендательный характер.

На сегодняшний день специалисты используют показания к имплантации ЭКС у детей, опубликованные в обзоре рабочей группы Европейской Ассоциации аритмологов и Ассоциации Европейских детских кардиологов (2013) [14]. Ниже приведены показания для имплантации ЭКС, представленные в данной публикации, у детей с АВБ.

Показания к имплантации ЭКС у детей с врожденной АВБ (ВАВБ) 3-й степени:

Класс I

Полная ВАВБ у новорожденного или младенца с желудочковой частотой ритма менее 55 уд./мин или в сочетании с ВПС и желудочковой частотой ритма менее 70 уд./мин (уровень достоверности доказательств С).

Полная ВАВБ в сочетании с широко комплексным замещающим ритмом, желудочковой эктопией или желудочковой дисфункцией (В).

Полная ВАВБ после первого года жизни со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд./мин; внезапные паузы желудочкового ритма, в 2–3 раза превышающие базовый ритм; симптомы, ассоциированные с хронотропной некомпетентностью (В).

Класс II

Полная ВАВБ у асимптомных детей и подростков с приемлемой ЧСС, узкими комплексами QRS и нормальной функцией желудочков (С).

Показания к имплантации ЭКС у детей с послеоперационной АВБ:

they cannot be used in pediatric practice, moreover, they have their own drawbacks when used in clinical practice. A battery discharge requires a surgery for battery replacement though many specialists are currently searching the ways to solve this problem via the wireless electromagnetic recharge. Unfortunately, the experience of clinical use of these devices is insufficient, which hampers their implementation in pediatric practice. Moreover, they have their own disadvantages when used clinically [11, 12].

The arrhythmologists-cardiologists face some issues, which should be solved considering all anatomical and physiological characteristics of a child and prospects for long-term stimulation. The main aim of a cardiac pacemaker implantation is not only the adequate restoration of heart rhythm, but also a minimization of possible complications (side effects) associated with both the implantation procedure itself and the consequences of a long-term cardiac pacing.

The indications for cardiac pacemaker implantation were corrected in accordance with updated information and technological improvement in the development of system for treatment of bradyarrhythmias. Cardiac pacemakers were initially used only for a management of patients with postoperative AV blocks [1]. Later, the technical parameters, capabilities of cardiac pacemakers, and their programming were expanded, which allowed to use pacemakers in other clinical situations associated with severe bradycardia or significant pauses in the rhythm.

The recommendations on the use of cardiac pacemakers in children have been developed by the different associations and societies and are quite useful in everyday practice of a physician. However, one should remember that the evidence grade of these recommendations is low. Majority of recommendations for children who require permanent stimulation are not supported by prospective studies and are based on the expert opinion [4, 5, 13–15]. The main indications for cardiac pacemaker implantation in pediatric practice include the presence of symptoms (Stokes-Adams attacks, low tolerance to physical exercise, and rapid fatigability), severe bradycardia (less than 55 beats per minute (bpm) in children younger than one year, less than 50 bpm in children older than one year, and less than 40 bpm in teenagers), and duration of asystole for over 3 s [14] though all these criteria are mostly advisory rather than mandatory. The specialists currently use the indications to cardiac pacemaker implantation to children published in the review of a working group of the European Heart Rhythm Association and the Association of European Pediatric Cardiology (2013) [14]. The indications to cardiac pacemaker implantation in children and AV block are given below in this paper.

Indications to cardiac pacemaker implantation in children with third-degree or complete congenital AV block (CAVB):

Class I

Complete CAVB in a newborn or a baby with ventricular heart rate less than 55 bpm or in a combination with congenital heart disease and ventricular heart rhythm less than 70 bpm (the level of evidence C).

Complete CAVB in combination with broad complex escape rhythm, ventricular ectopy, or ventricular dysfunction (В).

Класс I

Послеоперационная АВБ 2-й или 3-й степени, не решающаяся или персистирующая в течение 7 дней после операции (B).

Класс IIb

Преходящая послеоперационная АВБ 3-й степени в сочетании с двухпучковой блокадой (C).

Показания к имплантации ЭКС у детей с АВБ других причин:

Класс I

Далеко зашедшая АВБ 2-й степени или АВБ 3-й степени, ассоциированная с симптомной брадикардией, нарушением функции желудочков или низким сердечным выбросом (C).

Нейромышечные заболевания, ассоциированные с нарушением АВ-проводимости (к примеру, миотоническая мышечная дистрофия, синдром Кернс – Сейра и т. д.).

Полная АВБ или далеко зашедшая АВБ 2-й степени с наличием или без симптомов (B).

Класс IIb

АВБ других степеней из-за непредсказуемости прогрессирования нарушения АВ-проводимости (B).

Уровень доказанности во всех пунктах не позволяет с полной уверенностью полагаться на данные критерии при принятии решения об имплантации ЭКС. Зачастую в клинической практике возникают спорные моменты, касающиеся необходимости имплантации ЭКС, и, как правило, многие клиницисты ориентируются на собственный опыт и возможности клиники. Тем не менее, наличие данных показаний облегчает принятие решения об имплантации ЭКС у детей.

Показания к имплантации ЭКС у детей, изложенные в рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (2016) [15]:

I. ВАВБ. Электрокардиостимуляция показана для симптомных и асимптомных пациентов с АВБ высокой степени или полной АВБ при наличии любого из следующих условий (1C):

- систолическая дисфункция системного желудочка;
- удлинение скорректированного интервала QT;
- желудочковая эктопия (экстрасистолия, желудочковая тахикардия);
- замещающий ритм с широкими желудочковыми комплексами;
- ритм желудочков менее 50 уд./мин;
- паузы ритма, более чем в 3 раза превышающие базовый ритм.

II. Послеоперационная АВБ 2-3-й степени, персистирующая в течение более 10 дней после выполнения кардиохирургического вмешательства (1B).

III. Нейромышечные заболевания, ассоциированные с АВБ 2-3-й степени с наличием или без симптомов (1B).

IV. Послеоперационная персистирующая асимптомная бифасцикулярная блокада (с нормальным или увеличенным интервалом PQ) в сочетании с преходящей полной АВБ (2C).

Однако следует отметить, что уровень доказанности во всех пунктах не соответствует классу IA. Следовательно, вопрос о необходимости имплантации ЭКС следует тщательно рассматривать для каждого конкретного пациента. Таким образом, в настоящее время не существует

Complete CAVB after the first year of life with average heart rate of less than 50 bpm; sudden pauses in the ventricular rhythm exceeding the baseline R-R intervals by two to three times; and symptoms associated with chronotropic incompetence (B).

Class II

Complete CAVB in asymptomatic children and adolescents with acceptable heart rate, narrow QRS complexes, and normal ventricular function (C).

Indications to cardiac pacemaker implantation in children with postoperative AV block:

Class I

Second- or third-degree postoperative AV block, which does not resolve or which persists for seven days after surgery (B).

Class IIb

Transient complete postoperative AV block in combination with bifascicular heart block (C).

Indications to cardiac pacemaker implantation in children with AV block of other causes:

Class I

Advanced second- or third-degree AV block associated with symptomatic bradycardia, abnormal ventricular function, or low cardiac output (C).

Neuromuscular diseases associated with abnormal AV conduction (for example, myotonic dystrophy, Kearns-Sayre syndrome, etc.)

Symptomatic or asymptomatic complete AV block or advanced second-degree AV block (B).

Class IIb

AV block of other degrees due to unpredictability of progressing abnormalities in AV conduction (B).

The level of evidence in all paragraphs does not allow to rely on these criteria with great confidence while making a decision on cardiac pacemaker implantation.

The controversial points often occur in clinical practice in regard to the necessity of cardiac pacemaker implantation and, as a rule, many clinicians rely on their own experience and capabilities of available clinical services. Nevertheless, the presence of these indications facilitates a decision making on cardiac pacemaker implantation in children.

Indications to cardiac pacemaker implantation in children according to the recommendations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (2016) [15]:

I. CAVB. Cardiac pacing is indicated to symptomatic and asymptomatic patients with high-degree AV block or complete AV block in the presence of any of the following conditions (1C):

- systolic dysfunction of systemic ventricle;
- prolonged corrected QT interval;
- ventricular ectopy (extrasystoles, ventricular tachycardia);
- substituting rhythm with wide ventricular complexes;
- ventricular rhythm with heart rate less than 50 bpm;
- pauses in the rhythm exceeding the baseline R-R intervals by three times.

II. Postoperative second- or third-degree AV block persisting for over 10 days after cardiac surgery intervention (1B).

общепринятых показаний для имплантации ЭКС у детей. После 2013 г. других опубликованных показаний не было, несмотря на накопленный за эти годы опыт имплантации ЭКС. В большинстве случаев многие клиники ориентируются на собственный опыт и отдаленные результаты кардиостимуляции у детей.

Выбор системы ЭКС: эпи или эндо?

Целью постоянной ЭКС у пациентов с полной АВБ является восстановление оптимального ритма и ЧСС, обеспечение стабильности гемодинамики и, следовательно, улучшение самочувствия пациента. Эта цель может быть достигнута в результате оптимального выбора способа имплантации.

Каждый метод имплантации (эпикардиальный и эндокардиальный) имеет свои преимущества и недостатки [16–18] (таблица).

Таблица. Преимущества и недостатки эпи- и эндокардиальной системы ЭКС

№	Преимущества и недостатки	Способ имплантации электродов	
		Эпикардиальный	Эндокардиальный
1.	Доступ	Срединная стернотомия, боковая торакотомия, субкифоидальный доступ	Разрез в подключичной области
2.	Ложе ЭКС	В передней брюшной стенке, под прямой мышцей живота	Под малую или большую грудную мышцу
3.	Стероидное покрытие электродов	+	+
4.	Наличие активной и пассивной фиксации электродов	+	+
5.	Определение точки стимуляции перед фиксацией	+/-	+
6.	Инфекционные осложнения	+	+
7.	Перелом электрода	+	+/-
8.	Тромбоз вен	-	+
9.	Проблема экстракции электродов	+/-	+
10.	Блокада выхода	+	+/-
11.	Дислокация электрода	+/-	+
12.	Перфорация сердечной стенки	-	+
13.	Бактериальный эндокардит	-	+
14.	Пневмоторакс	+/-	+
15.	Недостаточность ТК	-	+
16.	Гематома или воздух в ложе ЭКС Hematoma or air in the pacemaker bed	+	+
17.	Диссинхрония	При длительной стимуляции боковой стенки или выходного отдела правого желудочка	При стимуляции верхушки и боковой стенки правого желудочка
18.	Странгуляция	+/-	-

Примечание: «+» – присутствует/возможно; «+/-» – редко; «-» – отсутствует.

III. Neuromuscular diseases associated with symptomatic or asymptomatic second- or third-degree AV block (1B).

IV. Postoperative persisting asymptomatic bifascicular heart block (with normal or prolonged PQ interval) in combination with transient complete AV block (2C).

However, one should note that the level of evidence in all paragraphs does not correspond to class IA. Therefore, the question on necessity of cardiac pacemaker implantation should be carefully viewed for each patient. Therefore, there are currently no commonly accepted indications for cardiac pacemaker implantation in children. After 2013, there were no other published indications despite the experience on cardiac pacemaker implantation has accumulated during these years. In the majority of cases, many clinics rely on their own experience and long-term results of cardiac pacing in children.

The choice of cardiac pacemaker system: Epi- or endo-?

Permanent cardiac pacing in patients with complete AV block aims at restoring optimal rhythm and heart rate, maintaining stable hemodynamics, and, therefore, improving health of patients. This aim may be achieved as a result of optimal choice of implantation approach.

Each method of implantation (epicardial and endocardial) has its advantages and disadvantages [16–18], Table.

Table. Advantages and disadvantages of epi- and endocardial pacing

No.	Advantages and disadvantages	The method of lead implantation	
		Epicardial	Endocardial
1	Approach	Median sternotomy, lateral thoracotomy, subxiphoidal approach	Subclavian incision
2	Pacemaker bed	In the anterior abdominal wall, under the rectus abdominis muscle	Under the pectoralis minor or pectoralis major muscle
3	Steroid-eluting leads	+	+
4	Active and passive lead fixation	+	+
5	Determination of the stimulation point before fixation	+/-	+
6	Infectious complications	+	+
7	Lead breaking	+	+/-
8	Venous thrombosis	-	+
9	Electrode extraction problem	+/-	+
10	Exit block	+	+/-
11	Lead dislocation	+/-	+
12	Heart wall perforation	-	+
13	Bacterial endocarditis	-	+
14	Pneumothorax	+/-	+
15	Tricuspid valve insufficiency	-	+
			(in the presence of ventricular lead)
16	Hematoma or air in the pacemaker bed	+	+

При сравнении различных осложнений при эпи- и эндокардиальных локализациях электродов установлено, что при использовании эпикардиальных электродов наиболее часто наблюдаются переломы и блокады выхода, сопровождающиеся повышением порога стимуляции, а также риски, связанные с торакальной хирургией; а при использовании трансвенозных электродов – нарушение изоляции и дислокация электродов, а также перфорация и тампонада сердца, венозные тромбозы [16], пневмоторакс. Имплантированные эндокардиальные электроды приводят к значительному риску развития венозного тромбоза у младенцев и маленьких детей. Проблема венозной проходимости у детей, нуждающихся в пожизненной стимуляции, является одним из основных аргументов в пользу эпикардиальной системы [16, 19, 20]. Полная венозная обструкция была зарегистрирована у 1121% детей в среднесрочном периоде наблюдения [16, 21, 22]. Частичная венозная обструкция может наблюдаться еще у 12% детей, которым имплантировали эндокардиальную систему ЭКС. Обструкция вен может иметь место по всей протяженности электродов.

Дополнительную проблему при эндокардиальной электрокардиостимуляции в педиатрии представляет так называемая «скупенность» электродов вследствие их реимплантации, возможно, неоднократной. А поскольку электрокардиостимуляция необходима на протяжении нескольких десятилетий, то большое количество электродов лишь усугубляет нарушения внутрисердечной гемодинамики, проходя через трансвенозный клапан. Кроме того, при использовании эндокардиальной стимуляции вызывают опасения такие грозные осложнения, как перфорация клапана, инфекционные осложнения и, как следствие, риск развития бактериального эндокардита [23]. Инфекционные осложнения, связанные с инфицированием имплантированных устройств, по данным разных авторов, составляют от 1 до 19%. При этом окончательное излечение пациента возможно только при полном удалении инфицированных электродов и корпуса ЭКС.

Еще одним редким, но потенциально опасным механическим осложнением, связанным с имплантацией эпикардиальной системы ЭКС у детей, является странгуляция сердца, которая вызывает сдавление сердца или магистральных сосудов [24, 25]. С ростом ребенка электрод сдавливает сердце и может привести к стенозу коронарных артерий. Особое внимание должно быть уделено детям, которым эпикардиальная электрокардиостимуляция была выполнена в возрасте до 6 мес., в связи с тем, что у них происходит более интенсивный физический рост, повышается вероятность формирования сердечной странгуляции вследствие наличия электродов в средостении. Сердечная странгуляция может быть заподозрена при проведении эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях (передней и левой боковой), причем именно рентгенограмма в боковой проекции, по мнению E.M. Carreras и соавт., считается предпочтительной для диагностики данного осложнения [24].

Тем не менее с учетом современных мировых тенденций и опыта ведущих зарубежных клиник на сегодняшний день возраст и вес пациента не должны быть абсолютными критериями выбора способа имплантации ИВР, а первичная имплантация системы ЭКС у ребенка любого возраста должна быть по возможности эпикардиальной [18, 26].

End of table			
Advantages and disadvantages		The method of lead implantation	
17	Dyssynchrony	With prolonged stimulation of the lateral wall or outlet of the right ventricle	During stimulation of the apex and lateral wall of the right ventricle
18	Strangulation	+/-	-

Note: + – present/potentially; +/- – rarely; – – absent.

The comparison of different complications between the epi- and endocardial localizations of pacemaker leads showed that the use of epicardial leads was associated most often with the lead fractures and exit blocks followed by an increase in the stimulation threshold and the risks of thoracic surgery. The most frequent complications in case of transvenous leads consisted in disrupted lead isolation and dislocation, cardiac perforation and tamponade, venous thrombosis [16], and pneumothorax.

Implanted endocardial leads lead to a significant risk of developing venous thrombosis in infants and small children. The problem of venous patency in children, who require life-long stimulation, is one of the main arguments for the epicardial system [16, 19, 20]. Complete venous obstruction was registered in 11–21% of children in the medium term observation [16, 21, 22]. Partial venous obstruction may be observed in 12% of children implanted with endocardial pacemaker system. The venous obstruction may take place along the entire lead length.

Additional problem of endocardial pacing in pediatrics is the so-called lead crowding due to the lead reimplantation, which may recur. Considering that cardiac pacing is required for several decades, the large number of leads worsens the abnormal intracardiac hemodynamics passing through the transvenous valve. Besides, the use of endocardial pacemaker raises concerns for such threatening complications as valve perforation, infectious complications, and, as a consequence, the risk of bacterial endocarditis onset [23]. The rate of infectious complications associated with the infection contamination of implanted devices ranges from 1% to 19% according to data of different authors. Thereby, a full recovery of a patient is possible only in case of complete pacemaker and lead extraction.

Another rare, but potentially life-threatening mechanical complication, associated with the epicardial pacemaker system implantation in children, is cardiac strangulation, which causes compression of the heart or great vessels [24, 25]. As the child grows, the lead compresses the heart and it can lead to stenosis of the coronary arteries. Particular attention should be paid to children who underwent epicardial pacing before the age of six months because they have more intensive physical growth and the likelihood of cardiac strangulation increases due to the presence of the leads in the mediastinum. Cardiac strangulation can be suspected based on data of echocardiography and chest X-ray in two projections (anterior and left lateral). According to E.M. Carreras et al., the lateral X-ray is considered the preferred method for diagnosing this complication [24].

В последние годы медицинское сообщество столкнулось с проблемой экстракции эндокардиальных электродов, которая в настоящее время в большинстве случаев осуществляется в процессе операции на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения (ИК), а методики миниинвазивного лазерного или механического удаления электродов у детей пока не получили положительных результатов не только в России, но и в мире [17, 27].

В 2016 г. к известным показаниям к имплантации ЭКС у детей добавлены комментарии Министерства здравоохранения Российской Федерации [15], касающиеся способа имплантации ЭКС относительно веса пациентов. Согласно этим комментариям, предлагается до достижения ребенком веса 15 кг проводить имплантацию ЭКС с использованием только эпикардиальных электродов. Эндокардиальная имплантация электродов допустима по достижении ребенком массы тела, равной 15 кг. При массе тела от 15 до 19 кг имплантируется однокамерная эндокардиальная система, при массе тела 20 кг и более – двухкамерная эндокардиальная система.

Масса тела в педиатрии определенно играет существенную роль в дозировании лекарственных препаратов, выборе тактики лечения ребенка. Однако стоит помнить, что ориентироваться только на один показатель массы тела при принятии решения об имплантации ЭКС недопустимо, следует учитывать и другие не менее важные факторы, к примеру, необходимость пожизненной электрокардиостимуляции, повторные оперативные вмешательства, преимущества и недостатки эпи- и эндокардиальных электродов в каждой клинической ситуации.

Согласно результатам последних исследований, вес пациента не является абсолютным критерием выбора системы ЭКС. Использование той или иной системы ЭКС зависит от опыта конкретного кардиохирургического центра. Таким образом, выбор способа имплантации ИВР для постоянной электрокардиостимуляции остается дискуссионной проблемой и достаточно сложным решением для практикующего врача.

Показания к эпикардиальной системе ЭКС у детей [1, 18, 26, 27]

– Аномалии вен или пороки, препятствующие трансвенозному введению электрода (атрезия трикуспидального клапана – ТК), либо состояния после гемодинамической коррекции ВПС (процедура Фонтена).

– Несоответствие диаметра электрода внутреннему диаметру вен.

– После коррекции ВПС, требующих последующих дополнительных операций с использованием ИК.

– Тромбоз и развитие синдрома верхней полой вены.

– Наличие шунта справа налево.

– Профилактика других осложнений, возникающих при эндокардиальной стимуляции у детей младшего возраста.

Из всех вышеперечисленных критериев абсолютным показанием к имплантации эпикардиальной системы ЭКС у детей считается наличие шунта с право-левым сбросом, который является значимым фактором риска развития системных эмболий.

Внедрение в практику современных биполярных электродов со стероидным покрытием привело к улучшению эффективности и «выживаемости» как эпикардиальных, так и эндокардиальных электродов [28–30]. Применение стероидного покрытия ограничивает воспалительный

However, taking into account modern world trends and the current experience of leading foreign clinics, the age and weight of a patient should not be absolute criteria for choosing the method of pacemaker implantation, whereas the primary implantation of the cardiac pacemaker system in a child of any age should be epicardial whenever possible [18, 26].

In recent years, the medical community has faced the problem of endocardial lead extraction, which is currently performed in most cases during open heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), whereas the methods of minimally invasive laser or mechanical lead extraction in children have not received favorable esteems neither in Russia nor worldwide yet [17, 27].

In 2016, the well-known indications for pacemaker implantation in children were updated with the comments from the Ministry of Health of the Russian Federation [15], concerning the method of pacemaker implantation depending on a patient weight. According to these comments, a pacemaker implantation is proposed to be performed only with the epicardial leads if a child weighs less than 15 kg. Endocardial implantation of the leads is acceptable when the child reaches the weight of 15 kg. A single-chamber endocardial system is implanted to children weighing 15 to 19 kg; a two-chamber endocardial system is implanted to children weighing 20 kg or more.

Body weight in pediatrics definitely plays an essential role in dosing drugs and choosing a treatment tactics for a child. However, it is worth remembering that it is unacceptable to take into account body weight as the only indicator when deciding on implanting a pacemaker. Other equally important factors should be considered, for example, the need for lifelong pacing and repeated surgical interventions as well as the advantages and disadvantages of epi- and endocardial electrodes in each clinical situation.

According to recent studies, patient weight is not an absolute criterion for choosing a cardiac pacemaker system. The use of a particular pacemaker system depends on the experience of a given cardiac surgery center. Therefore, the choice of pacemaker implantation method for permanent pacing remains a controversial issue and presents rather a difficult decision for a practitioner.

Indications for the epicardial pacemaker system in children [1, 18, 26, 27]

– Venous malformations or defects that prevent the transvenous introduction of lead (tricuspid valve (TV) atresia), or conditions after the hemodynamic correction of CHD (Fontan procedure).

– Mismatch in lead–vein diameters.

– Condition after CHD correction further requiring additional surgeries with CPB.

– Thrombosis and development of superior vena cava syndrome.

– Presence of right-to-left shunt.

– Prevention of other complications occurring in endocardial stimulation in young children.

Among all the above criteria, the absolute indication for the epicardial pacemaker system implantation in children is the presence of a right-to-left shunt, which is

ответ в месте соприкосновения электрода и сердечной ткани, что приводит к снижению острого и хронического порогов стимуляции и увеличивает срок службы батареи [31]. При сравнении современных эндокардиальных и эпикардиальных электродов со стероидным покрытием продемонстрировано практическое отсутствие разницы выживаемости электродов. Таким образом, менее продолжительное функционирование эпикардиальных электродов, наблюдавшееся на заре электрокардиостимуляции, в настоящее время становится менее актуальным. Необходимо отметить, что дальнейшие технические усовершенствования эпикардиальных электродов могут иметь положительное влияние на долгосрочный результат и приводить к еще более продолжительной службе эпикардиальной системы стимуляции, что позволит выбрать оптимальную стимуляцию пациентам младшего возраста, отсрочить трансвенозную имплантацию до более старшего возраста.

Таким образом, есть множество аргументов «за» и «против» использования эпикардиальной или эндокардиальной системы ЭКС в разных подгруппах педиатрических больных.

В настоящее время существуют трудности экстракции эндокардиальных электродов, в связи с чем приходится имплантировать новые электроды рядом со старыми. Все это приводит к большой скученности электродов, что впоследствии вызывает тромбоз вен вплоть до возникновения клиники синдрома верхней полой вены. Также возможно развитие нарушений внутрисердечной гемодинамики, обусловленных наличием большого количества электродов, которые могут препятствовать полному закрытию ТК, что является причиной приобретенной трикуспидальной регургитации высоких степеней, которая, в свою очередь, приводит к дилатации правого предсердия (ПП).

Доступы при имплантации эпикардиальной системы ЭКС

Эпикардиальная имплантация электродов осуществляется посредством срединной стернотомии, либо через субксифоидальный доступ без стернотомии, либо с использованием левой латеральной торакотомии.

Левая латеральная торакотомия была предложена пациентам с высоким риском развития недостаточности правого желудочка (ПЖ) при повторной стернотомии. Этот способ имеет хороший косметический эффект, а также доступное расположение (непосредственную близость) левого желудочка (ЛЖ) при пришивании электродов на его поверхность [22]. Однако он не лишен существенных недостатков: обширная хирургическая травма межреберных мышц; торакотомия достаточно часто приводит к развитию сколиоза, особенно если операция выполнена в раннем детском возрасте; трудности с размещением ЭКС в подлопаточном пространстве; при размещении в плевральной полости ЭКС является инородным телом и может вызывать выраженный болевой синдром. Кроме того, фиксация предсердного электрода при этом доступе осуществляется к стенке левого предсердия – ЛП (как известно, размеры ЛП меньше ПП; ушко меньшего размера и более извитое; стенка ЛП тоньше правого; анатомия впадения легочных вен не всегда позволяет выявить оптимальную зону фиксации электродов).

Имплантация эпикардиальной системы ЭКС через срединную стернотомию обеспечивает простой доступ к

a significant risk factor for the development of systemic embolism.

The implementation of state-of-the-art bipolar steroid-eluting leads into practice resulted in an improvement of the efficiency and both epicardial and endocardial lead survival [28–30].

The use of a steroid elution limits the inflammatory response of the cardiac tissue adjacent to the lead, resulting in a decrease in acute and chronic stimulation thresholds and an increase in battery life [31]. Comparison of modern endocardial and steroid-eluting epicardial pacing leads did not show any difference in the survival between the leads. Therefore, the shorter functioning of epicardial leads, observed at the dawn of pacing, is now becoming less relevant.

It should be noted that the further technological improvements to epicardial leads can have favorable effects on the long-term outcomes and even prolong the life of epicardial pacemaker system, which will allow to choose the optimal stimulation for younger patients and to delay the transvenous implantation until an older age. Therefore, there are many pros and cons for using epicardial or endocardial pacemaker systems in different subgroups of pediatric patients. The extraction of endocardial leads is currently challenging so the new leads have to be implanted next to the old ones. All this factors result in a significant lead crowding, which subsequently causes the venous thrombosis up to clinical manifestation of superior vena cava syndrome. Intracardiac hemodynamic disturbances can also develop due to the presence of a large number of leads, which potentially prevent the complete closure of the TV. It causes the acquired high-grade tricuspid regurgitation, which, in turn, leads to right atrial (RA) dilatation.

Approaches to epicardial pacemaker system implantation

The epicardial lead implantation is performed through a median sternotomy, subxiphoid approach without sternotomy, or using a left lateral thoracotomy.

Left lateral thoracotomy was proposed for patients at high risk of developing right ventricular (RV) failure in case of repeated sternotomy. This approach has a good cosmetic effect and LV proximity while the leads are attached onto its surface [22]. However, this approach has some serious shortcomings: the extended surgical trauma to the intercostal muscles; thoracotomy quite often leads to the development of scoliosis especially if the surgery is performed in early childhood; difficulties of cardiac pacemaker placement in subscapular space; when placed in the pleural cavity, cardiac pacemaker is a foreign body, which can cause a severe pain syndrome. Besides, in this approach, the atrial lead is fixed to the left atrial (LA) wall (as known, the LA sizes are smaller than RA sizes; LA appendage is smaller and more convoluted; LA wall is thinner than that of the right atrium; the anatomy of pulmonary venous return does not always allow to detect the optimal zone of lead fixation).

Implantation of epicardial pacemaker system through the median sternotomy ensures a straightforward approach to the right atrium, but it is associated with the difficulties of

ПП, но при этом возникают трудности с фиксацией электродов в проекции верхушки ЛЖ. Еще один момент, когда необходима имплантация ЭКС у пациентов после хирургической коррекции ВПС и при повторной стернотомии, у таких пациентов имеет место высокий риск развития правожелудочковой недостаточности, хотя при наличии противоспаечной заплаты и достаточного опыта таких операций данный подход (срединная стернотомия) имплантации ЭКС для эпикардиальной стимуляции остается наиболее оптимальным. При использовании данного доступа нередко впоследствии возникают послеоперационные деформации грудины. Тем не менее данный доступ является вариантом выбора при имплантации двухкамерной системы ЭКС, особенно у пациентов раннего возраста.

Субксофидальный доступ имплантации эпикардиальной системы ЭКС более предпочтителен детям с АВБ или вазовагальными рефлексорными синкопе, которым возможна имплантация однокамерной желудочковой системы. Основными преимуществами данной техники доступа являются отсутствие стернотомии, следовательно, мини-разрез, ранняя реабилитация пациента, отсутствие послеоперационной деформации грудины. Недостатки данного доступа заключаются в малых размерах операционной раны и технических сложностях при необходимости подшивания предсердного электрода. Этот доступ, как правило, используется при первичной имплантации однокамерных ЭКС у детей раннего возраста.

Безусловно, выбор способа имплантации, прежде всего, зависит от опыта клиники операции на открытом сердце у детей.

В показаниях для имплантации ЭКС у детей нет четких рекомендаций по выбору способа имплантации. Так, в рекомендациях консенсуса экспертов Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца совместно с Северо-Американским обществом по кардиостимуляции и электрофизиологии и Европейского общества кардиологов у детей с системным ЛЖ и при отсутствии внутрисердечного шунтирования крови до достижения веса 10 кг предлагается имплантация систем с использованием только эпикардиальных электродов, у остальных пациентов рекомендуется использовать преимущественно трансвенозные системы [14]. Однако, согласно публикациям последних лет, использование методик эпикардиальной имплантации электродов находит все большее применение как в силу более серьезных осложнений при имплантации трансвенозной системы ЭКС, так и в связи с возможностью определения и выбора гемодинамически оптимальной зоны стимуляции при эпикардиальной методике для предотвращения пейсмейкер-индуцированной диссинхронии [18, 33]. Такой подход позволяет максимально отсрочить установку эндокардиальной системы стимуляции, применение которой актуализирует нерешенную на сегодняшний день проблему эндоваскулярной экстракции электродов у детей.

Зона стимуляции

Наряду с очевидными положительными эффектами восстановления ритма сердца при использовании традиционной схемы ЭКС, подразумевающей трансвенозную стимуляцию верхушки ПЖ, работа сердца остается далекой от «природной» (вначале электрический импульс преимущественно распространяется по миокарду правого желудочка) и вызывает аномальную электрическую

lead fixation in the projection of the LV apex. When cardiac pacemaker implantation is required in patients after surgical correction of CHD and repeated sternotomy, another issue is a high risk of right ventricular insufficiency though this approach (median sternotomy) for cardiac pacemaker implantation for epicardial stimulation remains the most optimal if there is adhesion barrier patch and sufficient experience in performing these surgeries. While using this approach, the postoperative sternal deformations develop quite often. Nevertheless, this approach is a choice for implantation of two-chamber cardiac pacemaker system, especially in patients of early age.

A subxiphoid approach for the implantation of epicardial cardiac pacemaker system is more preferable in children with AV block or reflex vasovagal syncope, in whom the implantation of a single-chamber ventricular system is possible. The main advantages of this technique include the mini-incision as sternotomy is unrequired, early patient rehabilitation, and the absence of postoperative sternal deformation. A limitation of this approach is the need for atrial lead attachment. This approach is used, as a rule, in primary implantation of single-chamber cardiac pacemakers in children of early age.

Undoubtedly, the choice of the method for implantation primarily depends on the experience of clinic in performing open heart surgery in children.

The indications for implantation of cardiac pacemakers in children lack clear recommendations regarding the choice of implantation method. Indeed, the implantation of only epicardial leads in children weighing less than 10 kg with systemic left ventricle in the absence of intracardiac shunts is recommended by the consensus of experts from the American College of Cardiology and the American Heart Association together with the North American Society of Pacing and Electrophysiology and the European Society of Cardiology. They recommend predominantly using the transvenous systems [14]. However, according to the publications of recent years, the use of epicardial lead implantation methods come into growing use due to more serious complications of transvenous cardiac pacemaker system implantation as well as due to an opportunity of detection and choice of hemodynamically optimal stimulation zone in the epicardial method to prevent pacemaker-induced dyssynchrony [18, 33]. Such an approach allows to maximally postpone the administration of endocardial stimulation system, which refers to the still unsolved problem of endovascular lead extraction in children.

Stimulation zone

Along with the obvious beneficial effects of cardiac rhythm restoration using traditional cardiac pacemaker scheme implying the transvenous right ventricular apical stimulation, cardiac function remains far from natural (at first, the electric impulse predominantly spreads over the RV myocardium) and causes the anomalous electrical activation pattern, which results in mechanical dyssynchrony, abnormal pump function, LV remodeling, and the risk of heart failure development [34].

Clinical significance and practical questions regarding the various zones of cardiac pacemaker in both variants of

схему активации, что приводит к механической диссинхронии и, как следствие, нарушению насосной функции, ремоделированию ЛЖ и риску развития сердечной недостаточности [34].

В настоящее время обсуждается клиническое значение и практические вопросы о различных зонах ЭКС при обоих вариантах имплантации электродов ЭКС. У пациентов с полным блоком, нуждающихся в постоянной желудочковой стимуляции, профилактика последующей внутри- и межжелудочковой диссинхронии является главной задачей наряду с восстановлением сердечного ритма и определяет выбор наиболее оптимальной зоны стимуляции при имплантации ЭКС.

Стимуляция «оптимального участка» должна быть направлена на профилактику пейсмейкер-индуцированной механической диссинхронии (ПИМД), особенно у детей, которым ЭКС был имплантирован в младшем детском возрасте и имеющих перспективу пожизненной электрокардиостимуляции.

В 2014 г. J. Janoušek и соавт. на основании мультицентрового исследования (21 центр, 178 пациентов детского возраста) проанализировали наиболее эффективные точки электрокардиостимуляции, предотвращающие диссинхронию ЛЖ. Было показано, что стимуляция верхушки и боковой стенки ЛЖ при эпикардимальной стимуляции имеет наибольший потенциал для предотвращения диссинхронии и снижения сократительной функции ЛЖ, тогда как стимуляция выходного отдела и боковой стенки ЛЖ связана с высоким риском дисфункции ЛЖ [18].

В данном исследовании был продемонстрирован тот факт, что длительность комплекса QRS не была многопараметрическим предиктором пониженной функции ЛЖ, поскольку продолжительность QRS отражает общее время электрической активации, но не последовательность активации. В 2011 г. были опубликованы результаты исследования MADIT-CRT (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy) [35], демонстрирующие, что морфология блокады левой ветви пучка Гиса, а не длительность QRS является предиктором эффективной сердечной ресинхронизирующей терапии. Следовательно, при выборе точки стимуляции необходимо ориентироваться не только на длительность комплекса QRS (показатель электрической диссинхронии), но и учитывать наличие так называемой механической диссинхронии, которую, по результатам последних исследований, представляется возможным устранить посредством стимуляции из верхушки ЛЖ [36].

Существуют сообщения о нормализации функции ЛЖ (при развитии ПИМД на фоне постоянной стимуляции ЛЖ) после реимплантации электродов на верхушку или свободную стенку ЛЖ [33, 37]. Более того, было показано, что стимуляция верхушки либо свободной стенки ЛЖ сопоставима по своим результатам с сердечной ресинхронизирующей терапией [7, 38–40]. Особенно эта проблема актуальна у детей в связи с перспективой пожизненной стимуляции. Сохранение сердечной функции при электрокардиостимуляции у этой категории пациентов должно быть высокоприоритетным.

Следует учитывать, что эпикардимальная стимуляция противоположна по направлению физиологическому распространению возбуждения, которое в норме по волокнам пучка Гиса распространяется от эндокарда к эпикарду. И если в последнее время при эндокардимальной стимуляции предпочтение отдают стимуляции элект-

cardiac pacemaker lead implantation are currently under discussion. In patients with complete AV block who require permanent ventricular stimulation, the main task is the prevention of following interventricular and intraventricular dyssynchrony along with the restoration of cardiac rhythm, which determines a choice of the most optimal stimulation zone in pacemaker implantation.

Stimulation of the optimal area should aim the prevention of pacemaker-induced mechanical dyssynchrony, especially in children, in whom cardiac pacemaker was implanted in early childhood and who have prospects for life-long cardiac pacing.

In 2014, J. Janoušek et al., based on a multicenter study (21 center, 178 pediatric patients) analyzed the most effective spots for cardiac pacing preventing LV dyssynchrony. It was shown that the stimulation of the apex and lateral wall of the left ventricle in epicardial stimulation has the highest potential for the prevention of LV dyssynchrony and reduced contractile function whereas the stimulation of RV outflow area and lateral wall is associated with the high risk of LV dysfunction [18].

This study demonstrated the fact that the QRS duration is not a multivariable predictor of decrease in LV function because it reflects a total time of electrical activation, but not the sequence of activation. In 2011, the results of MADIT-CRT (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy) were published [35], demonstrating that the morphology of left bunch branch block, but not the QRS duration is a predictor of effective cardiac resynchronization therapy. Therefore, while choosing the stimulation point, one should consider not only the QRS duration (indicator of electrical dyssynchrony), but also the presence of so called mechanical dyssynchrony, which, according to the results of recent studies, seems possible to eliminate through the stimulation of LV apex [36].

There are reports on the LV function normalization (in case of a development of pacemaker-induced dyssynchrony) after the reimplantation of leads to the LV apex or free wall [33, 37]. Moreover, it was shown that the LV apex or free wall stimulation is comparable in its results with cardiac resynchronization therapy [7, 38–40]. This problem is especially relevant in children in regard to the prospects for life-long pacing. The preservation of cardiac function in pacing in this category of patients should be of high priority.

One should take into account that the epicardial stimulation is opposite to the direction of physiological excitation propagation, which normally spreads along the His bundle fibers from the endocardium to the epicardium. Recently, the stimulation by the lead in parahisian and intra-hisian position has been considered preferable even if using the selective stimulation of the left His bunch branch through the intraventricular septum [41]. However, in case of epicardial stimulation, it is hard to determine the optimal stimulation zone where the spread of electrical impulse over the myocardium of both ventricles would be sufficiently homogenous.

In regard to above-said, the best practice in this area will contribute to the justification of optimal choice

родом в парагиссиальной или интрагиссиальной позиции, даже применяя селективную стимуляцию левой ветви пучка Гиса через межжелудочковую перегородку [41], то при эпикардиальной стимуляции сложно определить оптимальную зону стимуляции, при которой распространение электрического импульса по миокарду обоих желудочков было бы достаточно равномерным.

В связи с вышесказанным обобщение опыта в этой области будет способствовать обоснованию оптимального выбора зоны стимуляции, уточнению показаний к имплантации ЭКС.

Одно- или двухкамерная система ЭКС

Первоначально при выборе способа первичной имплантации ЭКС необходимо использовать все возможности однокамерной стимуляции, в частности более долгий срок службы батареи по сравнению с двухкамерной стимуляцией, а в некоторых случаях положительное влияние на гемодинамику в условиях минимального предсердного вклада в сердечный выброс у детей раннего возраста. Эпикардиальный способ однокамерной стимуляции позволяет избежать осложнения эндокардиальной системы ЭКС, в том числе венозной обструкции [16]. При эпикардиальном способе имплантации преимуществами однокамерной желудочковой стимуляции являются: уменьшение объема кардиохирургического доступа (возможен субкисфоидаальный доступ без стернотомии), сохранение венозного доступа для детей более старшего возраста. Однокамерная желудочковая стимуляция (VVI) может быть использована в случаях переходящей АВБ, когда не требуется постоянная электрокардиостимуляция [5].

Положительные гемодинамические эффекты синхронной двухкамерной стимуляции при АВБ были хорошо описаны у взрослых. Своевременное сокращение предсердия, приводящее к АВ-синхронизации, увеличивает наполнение желудочков и сердечный выброс благодаря закону Франка–Старлинга, улучшает венозный возврат и способствует своевременному закрытию АВ-клапанов [42]. Значение АВ-синхронности было признано в начале 1970-х гг. у пациентов с АВБ после хирургических вмешательств и на фоне острого инфаркта миокарда [43, 44]. Общеизвестны преимущества стимуляции DDD по отношению VVI у взрослых. При асинхронной однокамерной стимуляции предсердия могут сокращаться при закрытых атриовентрикулярных клапанах, что вызывает предсердное растяжение с последующим повышением давления легочного заклинивания и центрального венозного давления [43]. Данные механизмы лежат в основе так называемого синдрома кардиостимулятора, который включает следующие симптомы: слабость, одышка, головная боль, усталость, обморочное состояние, снижение толерантности к физическим нагрузкам [44]. Однако имеются противоположные данные, касающиеся детей, у которых использование однокамерного устройства предполагает наличие таких преимуществ, как простота имплантации и длительный срок службы батареи. Синдром кардиостимулятора, обусловленный предсердно-желудочковой диссинхронией, чрезвычайно редко встречается в детской популяции и развивается не более чем у 50% детей с однокамерными ЭКС на протяжении в среднем 11 лет постоянной кардиостимуляции. [45, 46]. Данная закономерность у детей, особенно у детей младшего возраста, объясняется минимальным предсердным вкладом в сердечный выброс по сравнению со взрослыми. Фаза пас-

of stimulation zone and to revision of the indications to pacemaker implantation.

Single- or two-chamber cardiac pacemaker system

While choosing the approach to primary cardiac pacemaker implantation, one should initially consider all benefits of single-chamber stimulation, in particular, a longer battery life compared with two-chamber stimulation, and, in some cases, a beneficial effect on hemodynamics in terms of minimum atrial contribution to cardiac output in children of early age. The epicardial approach to single-chamber stimulation allows to avoid the complications of endocardial pacemaker system including the venous obstruction [16]. The advantages of ventricular stimulation in case of epicardial approach to implantation are as follows: a decreased volume of cardiac surgery exposure (subxiphoidal approach without sternotomy is possible) and a preservation of venous approach in children of older age. A single-chamber ventricular stimulation (VVI) may be used in case of transient AV block if the permanent cardiac stimulation is not required [5].

The beneficial hemodynamic effects of synchronous two-chamber stimulation in AV block have been well described in adults. A timely atrial contraction leading to AV synchronization increases the ventricular filling and cardiac output owing to the Frank–Starling law, improves the venous return, and contributes to the timely closure of AV valves [42]. A significance of AV synchronization was recognized in early 1970s in patients with AV block after surgical interventions and in case of acute myocardial infarction [43, 44]. The advantages of DDD mode of stimulation relative to VVI stimulation in adults are well known. In case of the asynchronous single-chamber atrial stimulation, the atria can contract with the closed AV valves, which result in atrial dilatation with the following increases in pulmonary artery occlusive pressure and central venous pressure [43]. These mechanisms underlie the so called pacemaker syndrome, which includes the following symptoms: fatigue, shortness of breath, headache, tiredness, faintness, and reduced tolerance to physical exercise [44]. However, there are opposite data obtained in children, in whom the use of a single-chamber device requires the advantages of implantation simplicity and long battery life. Pacemaker syndrome, caused by AV dyssynchrony, occurs extremely rarely in pediatric population and develops no more than in 50% of children with the single-chamber cardiac pacemakers during 11 years of permanent cardiac pacing on average [45, 46].

This pattern in children, especially in children of early age, is explained by the minimum atrial contribution to the cardiac output compared with that in adults. The passive ventricular filling phase is longer (the entire LV volume is virtually filled due to the passive filling phase), whereas the active ventricular filling phase during atrial stimulation contributes insignificantly (E>A) [46]. The use of a single-chamber pacemaker is preferable as an initial pacing regime, which was shown by the studies in children with structurally normal heart, isolated AV block, and normal ventricular function.

A decision on replacement of a single-chamber cardiac pacing with a two-chamber in children may be postponed

сивного наполнения желудочков более продолжительна (практически весь объем ЛЖ наполняется за счет фазы пассивного наполнения), тогда как фаза активного наполнения желудочков во время стимуляции предсердий не имеет существенного вклада ($E > A$) [46]. На основании данных исследований у детей со структурно нормальным сердцем, изолированной АВБ и нормальной функцией желудочков в качестве исходного режима кардиостимуляции предпочтительно применение однокамерного устройства.

Решение о смене однокамерной системы электрокардиостимуляции у детей на двухкамерную может быть отложено до тех пор, пока у этих пациентов не появятся симптомы хронической диссинхронии между предсердиями и желудочками.

Особенности электрокардиостимуляции у пациентов детского возраста

При принятии решения в пользу имплантации ЭКС необходимо учитывать следующие факторы: антропометрические данные ребенка и их соответствие размерам корпуса ЭКС и электродов, необходимость длительной («пожизненной») электрокардиостимуляции, высокий уровень активности ребенка, изменение физических параметров тела в динамике (необходимость имплантации электродов «с запасом» длины и их последующей замены), в ряде случаев сопутствующие ВПС, особенно при наличии внутрисердечных шунтов [6, 18, 16].

В педиатрической практике врачи сталкиваются с необходимостью индивидуальной оптимизации параметров электрокардиостимуляции и более тщательного наблюдения за пациентами с ЭКС. Все эти вопросы следует учитывать при принятии решения об имплантации ЭКС. В педиатрической практике существует несколько факторов, которые могут способствовать возникновению связанных с электрокардиостимулятором осложнений. Во-первых, электрокардиостимуляторы и электроды предназначены для взрослых. Во-вторых, небольшой размер сердца и связанные с ним внутрисердечные дефекты затрудняют трансвенозную имплантацию, либо это вовсе невозможно. В-третьих, необходимо при первичной имплантации оставлять петли электрода с запасом для дальнейшего вытяжения по мере роста ребенка.

Снижение процента стимулированных комплексов с помощью использования простых функций ЭКС способствует оптимальному соотношению собственного ритма и ритма ЭКС: это оптимальный подбор базовой ЧСС в зависимости от возраста ребенка, оптимизация АВ-задержки у пациентов с частичным сохранением функции АВ-проведения.

Выбор режима стимуляции прежде всего зависит от основного диагноза, вида внутрисердечной проводимости и наличия других факторов (необходимость в постоянной электрокардиостимуляции; сопутствующие нарушения ритма сердца).

Минимальное количество электродов – это главная задача при использовании эндокардиальной системы стимуляции в связи с малым диаметром сосудов у детей и необходимостью имплантации дополнительных электродов с течением времени.

Наиболее частой причиной имплантации ЭКС являются послеоперационные нарушения ритма сердца, развивающиеся вследствие повреждения близко распо-

until these patients develop the symptoms of chronic dyssynchrony between atria and ventricles.

Specifics of cardiac pacing in pediatric patients

While making a decision regarding the benefits of cardiac pacemaker implantation, one should take into account the following factors: anthropometric data of a child and matching of these data with the sizes of a pacemaker and the leads, the need for prolonged (life-long) cardiac pacing, a high level of child's activity, a change of physical parameters of child's body in dynamics (the need for the lead implantation with reserve of length, and further lead substitution), and, in some cases, the presence of concomitant CHD, especially when there are intracardiac shunts [6, 18, 16]. In pediatric practice, physicians face the need for individual optimization of parameters for cardiac pacing and more careful follow-up for patients with cardiac pacemakers. All these questions should be considered while making a decision on cardiac pacemaker implantation. In pediatric practice, there are several factors, which can contribute to the occurrence of complications associated with a cardiac pacemaker. First, the pacemakers and leads are designed for adults. Second, the small size of heart and the associated intracardiac defects hamper or completely preclude from the transvenous implantation. Third, while doing primary impanation, one should leave the enough loops of the lead to ensure further stretching along with the growth of the child.

A reduction in the percentage of stimulated complexes using simple functions of cardiac pacemaker contributes to the optimum ratio of own rhythm and cardiac pacemaker rhythm. The optimal adjustment of a baseline heart rate depends on a child age and AV delay optimization in patients with partial preservation of AV conduction function.

The choice of stimulation regime, first of all, depends on the main diagnosis, intracardiac conduction type, and the presence of other factors (the need for permanent pacing; concomitant heart rhythm disorders).

Considering the small diameter of blood vessels in children and the need for implantation of additional leads as time passes, the minimum number of electrodes is the main task when using the endocardial pacemaker system.

The most frequent reason for a pacemaker implantation consists in the presence of postoperative heart rhythm disorders, which develop due to the injury of closely adjacent conduction pathways in the area of intervention [5]. These children are predominantly in the early infancy or early age and, as a rule, they receive the implantation of epicardial pacemaker system. At the same time, some surgical procedures hamper the implantation of endocardial cardiac pacemaker system. For example, it is impossible to bring the leads to the right heart after Fontan operation.

Conclusion

Cardiac pacing is currently the only method for correction of bradyarrhythmias, in particular, AV block, which, considering the prospects of life-long stimulation, demands higher standards to this system, especially for children of early age.

ложенных проводящих путей в зоне оперативного вмешательства [5]. Преимущественно это дети грудного и раннего возраста, отчего им, как правило, имплантируют эпикардиальную систему ЭКС. К тому же некоторые хирургические процедуры препятствуют в последующем имплантации эндокардиальной системы ЭКС, например, после операции Фонтена невозможно трансвенозно доставить электроды в правые отделы сердца.

Заключение

Электрокардиостимуляция – на сегодняшний день единственный метод коррекции брадиаритмий, в частности АВБ, что с учетом перспективы пожизненной стимуляции предъявляет к этой системе повышенные требования, особенно у детей раннего возраста.

Использование методик эпикардиальной имплантации электродов находит все большее применение как в силу более серьезных осложнений трансвенозной ЭКС, так и в связи с возможностью выбора гемодинамически оптимальной зоны стимуляции при эпикардиальной методике для предотвращения пейсмейкер-индуцированной внутри- и межжелудочковой диссинхронии и ремоделирования сердца. Возможность выбора гемодинамически оптимального места стимуляции (верхушки ЛЖ) и отсутствие риска окклюзия вен могут превосходить риски, связанные с эпикардиальными электродами. Такой подход позволяет максимально отсрочить установку эндокардиальной системы стимуляции, применение которой актуализирует нерешенную на сегодняшний день проблему эндоваскулярной экстракции электродов у детей. Любая первая имплантация ЭКС у ребенка по возможности должна быть эпикардиальной. Масса тела пациента не должна быть критерием выбора между эпи- и эндокардиальной стимуляцией. Однокамерная кардиостимуляция предпочтительна у детей младшего возраста с полной АВБ и нормальной желудочковой функцией.

Обобщение опыта в этой области будет способствовать обоснованию оптимального выбора зоны стимуляции, уточнению показаний к имплантации ЭКС. Решение этих вопросов имеет большое значение для развития отечественной педиатрической кардиостимуляции.

Литература

1. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr. Cardiol.* 2006;8(2):17–81.
2. Udink ten Cate F.E.A., Sreeram N. Pacing therapy in infants and children with congenital and acquired complete atrioventricular block: Optimal pacing strategies, management, and follow-up. In book: *Modern Pacemakers – Present and Future*; ed. M.R. Das. Rijeka, Croatia; Shanghai, China: InTech; 2011:89–116. DOI: 10.5772/10521.
3. Welisch E., Cherlet E., Crespo-Martinez E., Hansky B. A single institution experience with pacemaker implantation in a pediatric population over 25 years. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010;33(9):1112–1118. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02781.x.
4. Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств; 3-е изд. М.: МАКС Пресс; 2017:704.
5. Егоров Д.Ф., Гордеев О.Л. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. СПб.: Человек; 2005:256.
6. McLeod K.A. Cardiac pacing in infants and children. *Heart.* 2010;96(18):1502–1508. DOI: 10.1136/hrt.2009.173328.
7. Toogood G. Pacemaker therapies in cardiology. *Australian Family Physician.* 2007;36(7):518–524.
8. Lotfy W., Hegazy R., AbdElAziz O., Sobhy R., Hasanein H., Shaltout F. Permanent cardiac pacing in pediatric patients. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34(2):273–280. DOI: 10.1007/s00246-012-0433-2.

The use of methods for epicardial lead implantation comes into increasing use both due to the more serious complications of transvenous pacing and due to an opportunity of choosing the hemodynamically optimal zone of stimulation in the epicardial method to prevent pacemaker-induced intra- and interventricular dyssynchrony and cardiac remodeling. A possibility of choosing hemodynamically optimal place of stimulation (LV apex) and the absence of risk for venous occlusion may exceed the risks associated with the epicardial leads. This approach allows to postpone the placement of endocardial pacemaker system for as long as possible as its use is associated with the unsolved problem of endovascular lead extraction in children. Any first implantation of cardiac pacemaker in a child, whenever possible, should be epicardial. A patient weight should not be a criterion of choice between the epi- and endocardial implantation. Single-chamber cardiac pacing is preferable in children of early age with complete AV block and normal ventricular function.

Generalization of experience in this area will help to justify the optimal choice of a stimulation zone and to clarify the indications for implantation of pacemakers. The solution of these questions is of great importance for the development of national pediatric cardiac pacing.

References

1. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr. Cardiol.* 2006;8(2):17–81.
2. Udink ten Cate F.E.A., Sreeram N. Pacing therapy in infants and children with congenital and acquired complete atrioventricular block: Optimal pacing strategies, management, and follow-up. In book: *Modern Pacemakers – Present and Future*; ed. M.R. Das. Rijeka, Croatia; Shanghai, China: InTech; 2011:89–116. DOI: 10.5772/10521.
3. Welisch E., Cherlet E., Crespo-Martinez E., Hansky B. A single institution experience with pacemaker implantation in a pediatric population over 25 years. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010;33(9):1112–1118. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02781.x.
4. Revishvili A.Sh., Bojtsov S.A., Davtjan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and use of implantable antiarrhythmic devices; 3rd ed. Moscow: MAKS Press; 2017:704 (In Russ.).
5. Egorov D.F., Gordeev O.L. Diagnostics and treatment of patients with implanted antiarrhythmic devices. St.-Petersburg: Chelovek; 2005:256 (In Russ.).
6. McLeod K.A. Cardiac pacing in infants and children. *Heart.* 2010;96(18):1502–1508. DOI: 10.1136/hrt.2009.173328.
7. Toogood G. Pacemaker therapies in cardiology. *Australian Family Physician.* 2007;36(7):518–524.
8. Lotfy W., Hegazy R., AbdElAziz O., Sobhy R., Hasanein H., Shaltout F. Permanent cardiac pacing in pediatric patients. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34(2):273–280. DOI: 10.1007/s00246-012-0433-2.
9. Simonenko V.B., Steklov V.I. Electrical stimulation of the heart: history, current trends and prospects. *Clinical Medicine.* 2012;(12):4–10 (In Russ.).
10. Tomaske M., Gerritse B., Kretzers L., Pretre R., Dodge-Khatami A., Rahn M. et al. A 12-year experience of bipolar steroid-eluting epicardial pacing leads in children. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(5):1704–1711. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.016.
11. Boveda S., Bartoletti S. Do patients need to adapt to technology improvements? *Europace.* 2019;21(11):1605–1606. DOI: 10.1093/europace/euz252.
12. Kancharla K., Deshmukh A.J., Friedman P.A. Leadless pacemakers – implant, explant and long-term safety and efficacy data. *J. Atr. Fibrillation.* 2017;10(2):1581. DOI: 10.4022/jafib.1581.
13. Kovalev I.A., Belozarov Yu.M., Sadykova D.I., Sabirova D.R., Yakovleva L.V., Khabibrakhmanova Z.R. et al. Atrioventricular block in children. *Pediatric Pharmacology.* 2018;15(5):365–375. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1959 (In Russ.).
14. Brugada J., Blom N., Saquella-Brugada G., Blomstorm-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. Pharmacological and non-pharmacological

9. Симоненко В.Б., Стеклов В.И. Электрическая стимуляция сердца: история, современное состояние и перспектива развития. *Клиническая медицина*. 2012;(12):4–10.
10. Tomaske M., Gerritse B., Kretzers L., Pretre R., Dodge-Khatami A., Rahn M. et al. A 12-year experience of bipolar steroid-eluting epicardial pacing leads in children. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(5):1704–1711. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.016.
11. Boveda S., Bartoletti S. Do patients need to adapt to technology improvements? *Europace*. 2019;21(11):1605–1606. DOI: 10.1093/europace/euz252.
12. Kancharla K., Deshmukh A.J., Friedman P.A. Leadless pacemakers – implant, explant and long-term safety and efficacy data. *J. Atr. Fibrillation*. 2017;10(2):1581. DOI: 10.4022/jafib.1581.
13. Ковалёв И.А., Белозёров Ю.М., Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Яковлева Л.В., Хабибрахманова З.Р. и др. Атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(5):365–375. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1959.
14. Brugada J., Blom N., Saquella-Brugada G., Blomstorm-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEP-Cardiac Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. DOI: 10.1093/europace/eut082.
15. Ковалёв И.А., Баранов А.А. Атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада у детей. Клинические рекомендации. М.; 2016.
16. Bar-Cohen Y., Berul C.I., Alexander M.E., Fortescue E.B., Walsh E.P., Triedman J.K. et al. Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006;17(7):754–759. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00489.x.
17. Cecchin F., Atallah J., Walsh E.P., Triedman J.K., Alexander M.E., Berul C.I. Lead extraction in pediatric and congenital heart disease patients. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010;3(5):437–444. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.957324.
18. Janoušek J., van Geldorp I.E., Krupičková S., Rosenthal E., Nugent K., Tomaske M. et al. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circ.* 2013;127(5):613–623. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428.
19. McCanta A.C., Schaffer M.S., Collins K.K. Pediatric and Adult Congenital Endocardial Lead Extraction or Abandonment Decision (PACE-LEAD) survey of lead management. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011;34(12):1621–1627. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03226.x.
20. Bracke F., Meijer A., van Gelder B. Venous occlusion of the access vein in patients referred for lead extraction: influence of patient and lead characteristics. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003;26(8):1649–1652. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t011-00247.x.
21. Figa F.H., McCrindle B.W., Bigras J.L., Hamilton R.M., Gow R.M. Risk factors for venous obstruction in children with transvenous pacing leads. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997;20(8-1):1902–1909. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb03594.x.
22. Kammeraad J., Rosenthal E., Bostock J., Rogers J., Sreeram N. Endocardial pacemaker implantation in infants weighing < 10 kg. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004;27(11):1466–1474. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00663.x.
23. Klug D., Vaksman G., Jarwe M., Wallet F., Francart Ch., Kacet S. et al. Pacemaker lead infection in young patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003;26(7-1):1489–1493. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t011-00215.x.
24. Carreras E.M., Duncan W.J., Djurdjev O., Campbell A.I.M. Cardiac strangulation following epicardial pacemaker implantation: a rare pediatric complication. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149(2):522–527. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.094.
25. Takeuchi D., Tomizawa Y. Cardiac strangulation from epicardial pacemaker leads: Diagnosis, treatment, and prevention. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;63(1):22–29. DOI: 10.1007/s11748-014-0483-x.
26. Beaufort-Krol G.C., Mulder H., Nagelkerke D., Waterbolk T.W., Bink-Boelkens M.Th.E. Comparison of longevity, pacing, and sensing characteristics of steroid-eluting epicardial versus conventional endocardial pacing leads in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999;117(3):523–528. DOI: 10.1016/s0022-5223(99)70332-6.
27. Taylor S.J., Zeigler V.L. Permanent pacemakers. *Practice Management of Pediatric Cardiac Arrhythmias*. 2001;7:305–358.
28. Cutler N.G., Karpawich P.P., Cavitt D., Hakimi M., Walters H.L. Steroid-eluting epicardial pacing electrodes: six year experience of pacing thresholds in a growing pediatric population. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997;20(12):2943–2948. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb05464.x.
29. Johns J.A., Fish F.A., Burger J.D., Hammon J.W. Steroid-eluting epicardial pacing leads in pediatric patients: encouraging early results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(2):395–401. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90108-Y.
30. Udink ten Cate F.E.A., Breur J.M., Boramanand N., Crosson J., Friedman A., Brenner J. et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart*. 2002;88(4):392–396. DOI: 10.1136/heart.88.4.392.
31. Mond H.G., Stokes K.B. The electrode-tissue interface: the revolutionary role of steroid elution. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1992;15(1):95–107. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb02905.x.
32. Dodge-Khatami A., Kadnera A., Dave H., Rahn M., Prêtre R., Bauersfeld U. Left heart atrial and ventricular epicardial pacing through a left lateral thoracotomy in children: a safe approach with excellent functional and cosmetic results. *Eur. J. Cardio-Thor. Surg.* 2005;28(4):541–545. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.06.040.
33. Mills R.W., Cornelussen R.N., Mulligan L.J., Strik M., Rademakers L.M., Skadsberg N.D. et al. Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009;2(5):571–579. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.882910.
34. Timoshok V.L., Zasim E.V., Belik O.N., Drozdovskaya V.V., Sobanina A.D., Dedovich V.V. et al. Permanent epicardial pacing of right ventricle

- sults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(2):395–401. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90108-Y.
30. Udink ten Cate F.E.A., Breur J.M., Boramanand N., Crosson J., Friedman A., Brenner J. et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart.* 2002;88(4):392–396. DOI: 10.1136/heart.88.4.392.
 31. Mond H.G., Stokes K.B. The electrode-tissue interface: the revolutionary role of steroid elution. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1992;15(1):95–107. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb02905.x.
 32. Dodge-Khatamia A., Kadnera A., Dave H., Rahn M., Prêtre R., Bauersfeld U. Left heart atrial and ventricular epicardial pacing through a left lateral thoracotomy in children: a safe approach with excellent functional and cosmetic results. *Eur. J. Cardio-Thor. Surg.* 2005;28(4):541–545. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.06.040.
 33. Mills R.W., Cornelussen R.N., Mulligan L.J., Strik M., Rademakers L.M., Skadsberg N.D. et al. Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009;2(5):571–579. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.882910.
 34. Тимошок В.Л., Засим Е.В., Белик О.Н., Дроздовская В.В., Собанина А.Д., Дедович В.В. и др. Постоянная эпикардальная кардиостимуляция правого желудочка у детей: влияние на функцию левого желудочка. *Научные стремления.* 2016;20:95–96.
 35. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., Hall W.J., McNitt S., Brown M. et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT–CRT). *Circulation.* 2011;123(10):1061–1072. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898.
 36. Kovanda J., Lozek M., Ono S., Kubuš P., Tomek V., Janoušek J. Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace.* 2020;22:306–313. DOI: 10.1093/europace/euz325.
 37. Matsuhisa H., Oshima Y., Maruo A., Hasegawa T., Tanaka A., Noda R. et al. Pacing therapy in children – repeat left ventricular pacing for preservation of ventricular function. *Circ. J.* 2014;78(12):2972–2978. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0534.
 38. Auricchio A. Pacing the left ventricle: does underlying rhythm matter? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43(2):239–240. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.028.
 39. Etienne Y., Mansourati J., Gilard M., Valls-Bertault V., Bosch J., Benditt D.G. et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1999;83(7):1138–1140. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00031-4.
 40. Van Geldorp I.E., Vanagt W.Y., Prinzen F.W., Delhaas T. Chronic ventricular pacing in children: toward prevention of pacing-induced heart disease. *Heart Fail. Rev.* 2011;16(3): 305–314. DOI: 10.1007/s10741-010-9207-1.
 41. Hou X., Qian Z., Wang Y., Qiu Y., Chen X., Jiang H. et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace.* 2019;21(11):1694–1702. DOI: 10.1093/europace/euz188.
 42. Breur J.M., Udink ten Cate F.E.A., Kapusta L., Boramanand N., Cohen M.I., Crosson J.E. et al. Potential additional indicators for pacemaker requirement in isolated congenital atrioventricular block. *Pediatr. Cardiol.* 2006;27:564–568. DOI: 10.1007/s00246-004-0629-1.
 43. Chamberlain D.A., Leinbach R.C., Vassaux C.E., Kastor J.A., DeSanctis R.W., Sanders C.A. Sequential atrioventricular pacing in heart block complicating acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1970;282:577–582. DOI: 10.1056/NEJM197003122821101.
 44. Hartzler G.O., Maloney J.D., Curtis J.J., Barnhorst D.A. Hemodynamic benefits of atrioventricular sequential pacing after cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 1977;40(2):232–236. DOI: 10.1016/0002-9149(77)90013-3.
 45. Horenstein M.S., Karpawich P.P. Pacemaker syndrome in the young: Do children need dual chamber pacing as the initial pacing mode? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004;27(5):600–605. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00493.x.
 46. Horenstein M.S., Karpawich P.P., Victoria M., Tantengco T. Single versus dual chamber pacing in the young: Noninvasive comparative evaluation of cardiac function. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003;26(5):1208–1211. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00170.x.
 - in children: influence upon left ventricle function. *Nauchnye Stremeniya.* 2016;20:95–96 (In Russ.).
 35. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., Hall W.J., McNitt S., Brown M. et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT–CRT). *Circulation.* 2011;123(10):1061–1072. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898.
 36. Kovanda J., Lozek M., Ono S., Kubuš P., Tomek V., Janoušek J. Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace.* 2020;22:306–313. DOI: 10.1093/europace/euz325.
 37. Matsuhisa H., Oshima Y., Maruo A., Hasegawa T., Tanaka A., Noda R. et al. Pacing therapy in children – repeat left ventricular pacing for preservation of ventricular function. *Circ. J.* 2014;78(12):2972–2978. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0534.
 38. Auricchio A. Pacing the left ventricle: does underlying rhythm matter? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43(2):239–240. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.028.
 39. Etienne Y., Mansourati J., Gilard M., Valls-Bertault V., Bosch J., Benditt D.G. et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1999;83(7):1138–1140. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00031-4.
 40. Van Geldorp I.E., Vanagt W.Y., Prinzen F.W., Delhaas T. Chronic ventricular pacing in children: toward prevention of pacing-induced heart disease. *Heart Fail. Rev.* 2011;16(3): 305–314. DOI: 10.1007/s10741-010-9207-1.
 41. Hou X., Qian Z., Wang Y., Qiu Y., Chen X., Jiang H. et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace.* 2019;21(11):1694–1702. DOI: 10.1093/europace/euz188.
 42. Breur J.M., Udink ten Cate F.E.A., Kapusta L., Boramanand N., Cohen M.I., Crosson J.E. et al. Potential additional indicators for pacemaker requirement in isolated congenital atrioventricular block. *Pediatr. Cardiol.* 2006;27:564–568. DOI: 10.1007/s00246-004-0629-1.
 43. Chamberlain D.A., Leinbach R.C., Vassaux C.E., Kastor J.A., DeSanctis R.W., Sanders C.A. Sequential atrioventricular pacing in heart block complicating acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1970;282:577–582. DOI: 10.1056/NEJM197003122821101.
 44. Hartzler G.O., Maloney J.D., Curtis J.J., Barnhorst D.A. Hemodynamic benefits of atrioventricular sequential pacing after cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 1977;40(2):232–236. DOI: 10.1016/0002-9149(77)90013-3.
 45. Horenstein M.S., Karpawich P.P. Pacemaker syndrome in the young: Do children need dual chamber pacing as the initial pacing mode? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004;27(5):600–605. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00493.x.
 46. Horenstein M.S., Karpawich P.P., Victoria M., Tantengco T. Single versus dual chamber pacing in the young: Noninvasive comparative evaluation of cardiac function. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003;26(5):1208–1211. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00170.x.

Информация о вкладе авторов

Дамбаев Б.Н., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Плотникова И.В. разработали концепцию статьи, проанализировали и интерпретировали полученные данные, участвовали в написании текста статьи.

Information on author contributions

Dambaev B.N., Dzhaifarova O.Yu., Svintsova L.I., and Plotnikova I.V. developed the article concept, analyzed and interpreted data obtained, and participated in writing the manuscript.

Dzhaifarova O.Yu. and Svintsova L.I. approved the final text for publication.

Smorgon A.V., Krivolapov S.N., and Gulyaev A.M. participated in writing of the particular parts of the article.

Information about the authors

Bair N. Dambaev, Resident Physician, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: bair23105@mail.ru.

Olga Yu. Dzhaifarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И. утвердили текст для публикации. Сморгон А.В., Криволапов С.Н., Гуляев А.М. участвовали в написании отдельных фрагментов статьи.

Сведения об авторах

Дамбаев Баир Намсараевич, ординатор, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: bair23105@mail.ru.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6531-7223.

E-mail: sav.ssmu@gmail.com.

Криволапов Сергей Николаевич, врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Гуляев Аvenir Мильевич, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: AMGwork1@yandex.ru.

 **Дамбаев Баир Намсараевич**, e-mail: bair23105@mail.ru.

Irina V. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Andrey V. Smorgon, Junior Research Fellow, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6531-7223.

E-mail: sav.ssmu@gmail.com.

Sergey N. Krivolapov, Interventional Cardiologist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Avenir M. Gulyaev, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: AMGwork1@yandex.ru.

 **Bair N. Dambaev**, e-mail: bair23105@mail.ru.

Received July 20, 2020

Поступила 20.07.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37>
УДК 616.12-008.9:577.121:616-056.277]-053.2/6

Субклинические маркеры кардиометаболического риска у детей и подростков с ожирением

Ю.Г. Самойлова, И.Н. Ворожцова, О.А. Олейник, Н. М. Дираева,
Н.С. Денисов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Актуальной проблемой современного здравоохранения является значительное распространение ожирения не только среди взрослых, но и среди детей. Необходимость диагностики и коррекции уже самых ранних признаков кардиометаболических нарушений, возникающих у детей при ожирении, обусловлена тем, что их мониторинг и модификация дает возможность влияния на развитие и прогноз сердечно-сосудистой патологии в будущем. В статье освещены современные научные данные о таких маркерах, как дислипидемия, уровень триметиламин N-оксида, состояние эпикардальной жировой ткани и начальные признаки ремоделирования миокарда.

Ключевые слова:	ожирение, кардиоваскулярные осложнения, триметиламин N-оксид, эпикардальная жировая ткань.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., Олейник О.А., Дираева Н.М., Денисов Н.С. Субклинические маркеры кардиометаболического риска у детей и подростков с ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):32–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37 .

Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children and adolescents

Julia G. Samoiloval, Irina N. Vorozhtsoval, Oxana A. Oleynik,
Nargiz M. Diraeval, Nikita S. Denisov

Siberian State Medical University,
2, Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The significant spread of obesity among adults and children represents a relevant problem for the modern health care system. Diagnosis and correction of the earliest signs of cardiometabolic disorders in children with obesity are necessary since their monitoring and modification allow to influence the development and prognosis of cardiovascular pathology in the future. This article highlights the current knowledge on the markers of cardiovascular risks such as dyslipidemia, the level of trimethylamine N-oxide, the state of epicardial adipose tissue, and the initial signs of myocardial remodeling.

Keywords:	obesity, cardiovascular complications, trimethylamine N-oxide, epicardial adipose tissue.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Samoilova J.G., Vorozhtsoval.N., Oleynik O.A., Diraeval N.M., Denisov N.S. Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children and adolescents. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):32–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37 .

✉ Дираева Наргиз Мугума кызы, e-mail: ndiraeval94@mail.ru.

Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения еще в 1997 г. объявила эту патологию глобальной эпидемией, которая и в настоящее время остается одной из наиболее значимых проблем медицины. Практически во всех регионах мира количество детей, страдающих избыточной массой тела или ожирением, неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия независимо от пола и возраста [1].

Уже к 2016 г. более 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет имели избыточный вес или ожирение, а в 2019 г. – более 38 млн детей в возрасте до 5 лет [2].

Повсеместно отмечается рост распространенности ожирения и связанных с ним заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистую патологию, гипертоническую болезнь и неалкогольную жировую болезнь печени.

Важно отметить, что у пациентов с избыточной массой тела осложнения и сопутствующие заболевания могут возникнуть еще до формирования ожирения, которое влечет за собой неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [3].

Несмотря на то, что долгое время детей и подростков относили к группе низкого риска развития кардиоваскулярной патологии, рядом многочисленных исследований установлено, что именно в этом возрастном периоде происходит формирование основных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, реализация которых ухудшает отдаленный прогноз заболевания, снижая качество жизни и социальную адаптацию [4]. Считается, что ожирение, ассоциированное с низким весом при рождении, может значительно увеличить риск развития артериальной гипертензии (АГ). У маловесных детей, которые впоследствии стали тучными, отмечались самые высокие уровни систолического артериального давления (АД). В исследованиях G. Fillig и соавт. было показано, что более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) у беременных женщин были ассоциированы с риском развития ожирения и повышения АД у их детей по мере их взросления, что свидетельствует о пренатальных рисках формирования данных состояний [5]. Кроме того, следует отметить, что сочетание малой массы тела при рождении и высокой скорости роста ребенка на первом году жизни является фактором риска развития у него ожирения и инсулинорезистентного диабета [6].

Поиск наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ведется в научном сообществе постоянно, однако в педиатрической практике до сих пор не установлены единые клинико-метаболические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточным отложением жира. Этот факт диктует необходимость своевременного выявления факторов кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

Увеличение числа лиц, страдающих избыточным весом или ожирением, имеет не только эндогенные причины, а также связано с особенностями образа жизни ребенка – нерациональным питанием и гиподинамией [7]. При этом питание детей часто не соответствует их энергозатратам. Дополнительными факторами риска развития ожирения являются: нерациональное питание матери во время беременности (недостаточное, несбалансиро-

ванное), раннее прекращение грудного вскармливания, недостаток овощей и фруктов в суточном рационе, избыточное потребление сахаров, мучных блюд. Все эти факторы риска развития ожирения давно известны, однако недостаточно изучен вклад каждого из них [8].

Как установлено, употребление в пищу продуктов, богатых холестерином и насыщенными жирами, таких как красное мясо, яичный желток, молоко и многие другие, связано с повышением риска сердечно-сосудистых патологий [9]. Проведенные исследования показали, что в состав этих продуктов входят такие компоненты, как фосфатидилхолин, холин, L-карнитин, которые в свою очередь способствуют ускоренному развитию атеросклероза. Холин можно найти во многих продуктах питания, в основном в продуктах животного происхождения, в виде свободного холина или в составе нескольких соединений (фосфатидилхолин, фосфохолин, сфингомиелин и т. д.). Одним из основных холинсодержащих соединений является фосфатидилхолин, известный также как лецитин, который может превращаться в холин с помощью фермента фосфолипазы D [10]. Как выяснилось, холин используется некоторыми кишечными бактериями для синтеза интермедиата триметиламина (ТМА). ТМА, в свою очередь, быстро абсорбируется и окисляется ферментами семейства FMO (флавиномоноксигеназа, FMO3 – главный фермент процесса) в печени до триметиламина N-оксида (ТМАО), вызывающего атеросклероз [11]. Фосфатидилхолин обнаруживается во многих пищевых продуктах. В большом количестве его выявляют в рыбе, брокколи, бобовых, яичном желтке [12]. Помимо холина другим основным предшественником ТМА является L-карнитин. Карнитиноксидаз – основной фермент, ответственный за превращение L-карнитина в ТМА [13].

ТМАО представляет собой органическое соединение, относящееся к классу оксидов азота с формулой (CH₃)₃NO. Впервые связь ТМАО и риска сердечно-сосудистых катастроф была установлена с использованием метаболического скрининга в 2011 г. [14]. Уровень ТМАО в плазме определяется несколькими факторами, включая диету, микрофлору кишечника, прием лекарств и активность флавиномоноксигеназы в печени. Недавние клинические исследования на людях свидетельствуют о положительной корреляции между повышенными уровнями ТМАО в плазме и повышенным риском возникновения наиболее часто встречаемых сердечно-сосудистых осложнений (АГ, атеросклероз).

Механизм возникновения кардиоваскулярных заболеваний под воздействием ТМАО еще исследуется, но уже ясно, что ассоциации между циркулирующими ТМАО и риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, выявленным в нескольких клинических когортных группах, демонстрируют прямые связи с атеросклерозом и метаболизмом холестерина/стерола [15].

В развитии атеросклероза основная роль принадлежит провоцированным ТМАО нарушениям обратного захвата холестерина, что и является одним из объяснений тесной взаимосвязи между ТМАО, карнитином, холином и риском сердечно-сосудистых катастроф. В «обратном» транспорте холестерина, т. е. выведении избытка холестерина из тканей и крови в печень, главную роль играют липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Они синтезируются в виде ЛПВП-предшественников в печени и в небольшом количестве – в тонкой кишке. Таким образом, ЛПВП выполняют функцию удаления избытка холестерина

из крови и тканей с последующей доставкой его в печень, поэтому ЛПВП оказывают антиатерогенное действие на организм. ТМАО ингибирует ключевой фермент синтеза желчных кислот – 7- α -гидроксилазу, снижая при этом образование желчных кислот из холестерина [16]. Помимо этого ТМАО сокращает поступление холестерина в просвет кишечника и способствует увеличению его концентрации в кровотоке, влияя на экспрессию С1-подобного белка Ньюмана – Пика, АТФ-связанных кассетных транспортеров класса G1, G5/G8, действуя при этом на собственнo энтероциты [17]. Кроме того, ТМАО усиливает экспрессию скавенджер-рецепторов макрофагов, CD36, SR-A, увеличивая образование «пенистых» клеток, которые составляют основу атеросклеротической бляшки, а также действуя на различные точки, активирует каскад провоспалительных реакций в гладкомышечных клетках и клетках эндотелия сосудов.

Для подтверждения взаимосвязи между ТМАО и увеличением сердечно-сосудистого риска учеными были исследованы уровни ТМАО, холина и бетаина у пациентов, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и атеросклероз ($n = 1862$). После устранения сопутствующих факторов отмечалась зависимость от дозы ассоциация указанных метаболитов и наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном из исследований W. Tang и соавт. с участием 4007 пациентов с ранее документированным атеросклерозом коронарных, периферических артерий, подвергшихся реваскуляризации, перенесших ИМ или инсульт, оценивали влияние уровня ТМАО на выживаемость. Вероятность наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ или инсульт) была статистически значимо выше у лиц с более высоким уровнем ТМАО ($p < 0,001$). Использование ТМАО для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий статистически значимо увеличивало точность прогноза ($p < 0,001$) [12].

В работе Е.А. Кашух оценивались изменения в концентрации ТМАО у пациентов с ИБС в сравнении с относительно здоровыми людьми аналогичного возраста и пола. В исследование были включены пациенты старше 50 лет с доказанной по данным клинической картины и лабораторно-инструментальных методов исследования ИБС 2-го и 3-го функционального класса, а также группа сравнения, в которую вошли лица старше 50 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, с отсутствием острых хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний или их обострения, отрицающих прием пробиотиков или антибиотиков в течение 1 мес. перед исследованием; с отсутствием сахарного диабета в стадии суб- и декомпенсации, хронической сердечной и почечной недостаточности, с отрицательным результатом дыхательного водородного теста на синдром избыточного бактериального роста.

Оценка метаболизма кишечной микрофлоры, а именно уровня ТМАО, и его изменения при лечении антибиотиком и пробиотиком у пациентов с ИБС являлась одной из ключевых задач исследования.

При сравнении концентраций ТМАО пациентов с ИБС и участников без ИБС выявлено 3-кратное повышение этого показателя у пациентов с ИБС. Так, средняя концентрация ТМАО ($M \pm \sigma$) у участников с ИБС составила $1036,39 \pm 748,22$ нг/мл, в то время как в группе сравнения – $376,53 \pm 147,95$ нг/мл ($p = 0,0001$) [18].

Тем не менее, несмотря на убедительные данные относительно роли липидов в развитии атеросклероза, очевидно, что этот фактор отнюдь не является единственно важным. Наряду с липидной теорией были также высказаны многие другие гипотезы, например, такие как аутоиммунная, воспалительная, вирусная, генетическая, теория дисфункции эндотелия.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что начальные признаки кардиоремоделирования дебютируют уже в детском и подростковом возрасте при наличии у пациента избыточного отложения жира особенно в сочетании с АГ. Избыточная масса тела у детей и подростков является одним из наиболее важных факторов формирования повышенного АД более чем в половине случаев, определяя высокий риск возникновения АГ в будущем [19].

У детей и подростков с ожирением изменения, выявленные при оценке суточного мониторинга систолического и диастолического АД в сочетании с гиперсимпатикотонией, являются важными звеньями в формировании АГ [20]. По мере увеличения стажа болезни и возраста нарастает вероятность развития таких осложнений, как стабильная АГ, гипертрофия миокарда желудочка, эндотелиальная дисфункция и ангиопатия сетчатки [21].

Механизмы, обуславливающие взаимосвязь между АГ и ожирением, сложны и разнообразны. Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию АГ при ожирении, не только у взрослых, но и у детей. При АГ, ассоциированной с ИР, наблюдается увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), что сопровождается изменением геометрии сердца. Гипертрофия ЛЖ является наиболее важным и частым симптомом поражения органов-мишеней при АГ. В последние годы все большее внимание уделяется значению эндотелиальной дисфункции в прогрессировании АГ [3]. Появление эндотелиальной дисфункции со временем приводит к процессу ремоделирования сосудистой стенки, которое сопровождается утолщением комплекса «интима – медиа», что в дальнейшем ведет к снижению упруго-эластических свойств магистральных и периферических артерий. Важную роль при этом играет гиперхолестеринемия. Структурная перестройка сосудистой стенки, которая возникает в ответ на гемодинамическую перегрузку, ИР, повышение АД, способствует атеросклеротическому поражению интимы артерий. Доказано, что первые сосудистые изменения, связанные с атеросклеротическим процессом, появляются уже в детском возрасте в виде обратимого латентного накопления общего холестерина и его продуктов в интима крупных артерий, и почти 20% детей и подростков (независимо от массы тела) имеют поражение коронарных артерий атеросклеротическими бляшками [22].

В известном проспективном исследовании (Bogalusa Heart Study), в котором неоднократно были обследованы 1142 человека на протяжении их жизни, начиная от возраста 2 лет и заканчивая 43 годами, была продемонстрирована связь между увеличением толщины «интима – медиа» (ТИМ) в детском возрасте и толщиной артериальной стенки у взрослых. Оказалось, что отмечаемые высокие показатели ТИМ у детей с избытком массы тела сохранялись далее и во взрослой жизни [23].

Важно отметить, что для детей и подростков характерно бессимптомное течение атеросклеротического

процесса. Это хроническое воспалительное заболевание имеет прогрессивный характер и может в течение десятилетий развиваться без клинических проявлений [24].

Одним из наиболее информативных способов диагностики атеросклеротического поражения сосудов является ультразвуковой доплерографический метод с измерением ТИМ на общей сонной артерии.

В последнее десятилетие интерес ученых направлен на изучение висцеральной жировой ткани. В 2003 г. был описан метод изучения висцерального жира, который заключался в определении линейной толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) с помощью трансторакальной эхокардиографии. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой депозит висцерального жира вокруг сердца, располагается между миокардом и висцеральным перикардом и, являясь активным эндокринным и паракринным органом, в условиях ожирения продуцирует различные воспалительные цитокины (или адипокины), которые, как известно, модулируют ключевые механизмы атерогенеза. Толщина и объем ЭЖТ имеют сильную корреляцию с ожирением, нарушением уровня глюкозы натощак, ИР, метаболическим синдромом и атеросклерозом [25].

Различные исследования показали, что ожирение вместе с другими факторами кардиометаболического риска связано с субклиническими маркерами атеросклероза у детей и подростков и ранней смертностью во взрослом возрасте.

Так, О. Ozdemir и соавт. продемонстрировали, что у детей с ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела увеличены не только показатели массы ММЛЖ, относительной толщины его стенок, диаметра левого предсердия при сохранной систолической и диастолической функции ЛЖ, но и размеры толщины ЭЖТ (ТЭЖТ). Кроме того, авторы обнаружили прямую корреляционную взаимосвязь между последним показателем и ИМТ. Результаты данного исследования позволяют говорить о том, что ЭЖТ является одним из кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с ожирением [26].

В другом исследовании, проведенном В. Акуо и соавт., изучалась связь ТЭЖТ с ранними показателями атеросклероза и функциональными изменениями сердца у подростков с ожирением и метаболическим синдромом (МС). В данное исследование были включены 138 подростков с ожирением и 63 подростка с нормальным весом (контрольная группа). Пациенты с ожирением были

разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия МС. Всем пациентам была выполнена эхокардиография с определением функции ЛЖ, индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), индекса эффективности миокарда (ИЭМ) и измерение ТЭЖТ и ТИМ сонной артерии. Полученные результаты показали, что у пациентов с ожирением и МС, в отличие от пациентов без МС и детей контрольной группы, были значительно выше такие показатели, как средние значения ИММЛЖ, размеры ТИМ сонной артерии и ТЭЖТ. В группе детей с ожирением и МС ТЭЖТ положительно коррелировала с показателями ИМТ, окружностью талии, уровнем глюкозы натощак, инсулином, уровнями триглицеридов (ТГ), значениями ИММЛЖ и относительной толщиной стенок ЛЖ. Результаты исследования демонстрируют тесную связь между ТЭЖТ и ТИМ сонной артерии и ранней сердечной дисфункцией у тучных подростков с МС [27]. Оценка ТЭЖТ и ТИМ сонной артерии в рутинных эхокардиографических исследованиях предлагается в качестве возможного и надежного метода для оценки ожирения с МС и связанных с ним сердечно-сосудистых рисков у детей и подростков. МС определяется как сочетание таких факторов, как абдоминальное ожирение, ИР, АГ, дислипидемии (высокие уровни ТГ и липопротеинов низкой плотности – ЛПНП и снижение уровня ЛПВП). У детей, как и у взрослых существует тесная взаимосвязь между степенью ожирения и характером метаболических нарушений. В исследовании R. Weiss и соавт. было показано, что у детей по мере увеличения степени ожирения ухудшались показатели метаболического профиля: возрастали уровень гликемии натощак, значения инсулина и ТГ, снижался уровень ЛПВП, повышалась частота нарушения толерантности к глюкозе [28].

S.J. Kim и соавт. показали, что ТЭЖТ, измеренная с помощью эхокардиографии, является практическим и точным маркером висцерального ожирения у подростков [29].

Таким образом, разработка простых, доступных методов диагностики и лечения ожирения и ассоциированных с ним клинико-метаболических и кардиоваскулярных осложнений является актуальной проблемой современной медицины, решение которой позволит на донологической и, возможно, потенциально обратимой стадии проводить адекватные профилактические и лечебные мероприятия с целью улучшения прогноза основного заболевания, качества и продолжительности жизни пациента.

Литература

1. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):3–8. DOI: 10.14341/omet201613-8.
2. Obesity and overweight. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Александрова А.А., Петеркова В.А., Васюкова О.В., Конь И.Я., Ларионова З.Г., Леонтьева И.В. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика; 2015:136.
4. Лазебникова С.В. Метаболический синдром у детей и подростков: клиника, факторы риска и способы коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2002:23.
5. Filler G., Rayar M.S., da Silva O., Buffo I., Pepelassis D., Sharma A.P. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int. Urol. Nephrol.* 2008;40(2):483–488. DOI: 10.1007/s11255-007-9328-1.
6. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011;90(6): 104–113.
7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА; 2004:456.
8. Статова А.В. Факторы риска развития и оптимизация лечения ожирения у детей Краснодарского края: дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2018:169.
9. Micha R., Wallace S.K., Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010;121(21):2271–2283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977.
10. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine n-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug. Metab. Dispos.* 2016;44(1):1839–1850. DOI: 10.1124/dmd.116.070615.
11. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
12. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascu-

- lar risk. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(17):1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
13. Janeiro M.H., Ramirez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. DOI: 10.3390/nu10101398.
 14. Tang W.H, Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2014;124(10):4204–4211. DOI: 10.1172/JCI72331.
 15. Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Дюжиков А.А. Роль кишечной микробиоты в развитии и предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая патофизиология.* 2016;3(22):60–69.
 16. Huang F., Zhang F., Xu D., Zhang Z., Xu F., Tao X. et al. Enterococcus faecium WEFA23 from infants lessens high-fat-diet-induced hyperlipidemia via cholesterol 7-alpha-hydroxylase gene by altering the composition of gut microbiota in rats. *J. Dairy Sci.* 2018;101(9):7757–7767. DOI: 10.3168/jds.2017-13713.
 17. Трушина О.В., Быкова А.А., Малиновская Л.К., Думикян А.Ш., Чомахидзе П.Ш., Шалтаева Ю.Р. и др. Роль триметиламиноксида в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018;11(6):33–37. DOI: 10.17116/kardio20181106133.
 18. Кашух Е.А. Влияние регуляции метаболической активности кишечного микробиома с помощью антибиотиков и пробиотиков на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020:132.
 19. Стародубова А., Кисляк О., Петрова Е., Саргаева Д. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста. *Врач.* 2010;(1):13–17.
 20. Посохова Н.В. Механизмы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013;3(2):331.
 21. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Шубина Е.В., Александрова С.В. Возрастные особенности первичного ожирения у детей. *Практическая медицина.* 2014;85(9):126–130.
 22. Миняйлова Н.Н., Шишкова Ю.Н., Ровда Ю.И. Гипергомоцистеинемия у детей с избыточным ожирением как фактор, сопряженный с инсулинорезистентностью и кардиальным риском. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(3):39–47. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47.
 23. Raghuvveer G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91(5):1514S–1519S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28701D.
 24. Кубекина М.В., Мясоедова В.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Фосфолипиды пищи: влияние на липидный обмен и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы питания.* 2017;86(3):6–18.
 25. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):254–263. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
 26. Ozdemir O., Hizli S., Abaci A., Agladioglu K., Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr. Cardiol.* 2010;31(6):853–860. DOI: 10.1007/s00246-010-9720-y.
 27. Akyol B., Boyraz M., Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013;5(3):156–163. DOI: 10.4274/Jcrpe.1064.
 28. Weiss R., Kaufman F.R. Metabolic complications of childhood obesity: Identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care.* 2008;31(2):S310–316. DOI: 10.2337/dc08-s273.
 29. Kim S.J., Kim H.S., Jung J.W., Kim N.S., Noh C.I., Hong Y.M. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ. J.* 2012;42(7):471–478. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.7.471.

References

1. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: the modern approach to the problem. *Obesity and Metabolism.* 2016;13(1):3–8 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet201613-8.
2. Obesity and overweight. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Aleksandrova A.A., Peterkova V.A., Vasuycova O.V., Kon I.Ya., Larionova Z.G., Leonteva I.V. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Moscow: Praktice; 2015:136 (In Russ.).
4. Lazebnikova S.V. Metabolic syndrome in children and adolescents: Clinical picture, risk factors and methods of correction: Abstract ... Cand. Med. Sci. Saratov; 2002:23 (In Russ.).
5. Filler G., Rayar M.S., da Silva O., Buffo I., Pepelassis D., Sharma A.P. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int. Urol. Nephrol.* 2008;40(2):483–488. DOI: 10.1007/s11255-007-9328-1.
6. Ntetrebenko O.K. Obesity in children: the origins of the problem and the search for solutions. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2011;90(6):104–113 (In Russ.).
7. Obesity: Pathogenesis, etiology, clinical aspects: A guide for doctors; edit. by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: MIA; 2004:456 (In Russ.).
8. Statova A.V. Risk factors for the development and optimization of obesity treatment in children of the Krasnodar Region: Abstract ... Cand. Med. Sci. Krasnodar; 2018:169 (In Russ.).
9. Micha R., Wallace S.K., Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2010;121(21):2271–2283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977.
10. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine n-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug. Metab. Dispos.* 2016;44(1):1839–1850. DOI: 10.1124/dmd.116.070615.
11. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
12. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(17):1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
13. Janeiro M.H., Ramirez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. DOI: 10.3390/nu10101398.
14. Tang W.H, Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2014;124(10):4204–4211. DOI: 10.1172/JCI72331.
15. Bykov A.T., Malyarenko T.N., Dyuzhikov A.A. The role of gut microbiota in cardiovascular disease development and prevention. *Clinical Pathophysiology.* 2016;3(22):60–69 (In Russ.).
16. Huang F., Zhang F., Xu D., Zhang Z., Xu F., Tao X. et al. Enterococcus faecium WEFA23 from infants lessens high-fat-diet-induced hyperlipidemia via cholesterol 7-alpha-hydroxylase gene by altering the composition of gut microbiota in rats. *J. Dairy Sci.* 2018;101(9):7757–7767. DOI: 10.3168/jds.2017-13713.
17. Trushina O.V., Bykova A.A., Malinovskaya L.K., Dumikyan A.Sh., Chomakhidze P.Sh., Shaltaeva Yu.R. et al. The role of trimethylamine n-oxide in progression of cardiovascular diseases. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2018;11(6):33–37 (In Russ.).
18. Kashukh E.A. The influence of the regulation of the metabolic activity of the intestinal microbiome using antibiotics and probiotics on the indicators of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease: Abstract ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2020:132 (In Russ.).
19. Starodubova A., Kisyak O., Petrova E., Sargayeva D. Arterial hypertension and obesity in adolescents and young individuals. *Doctor.* 2010;(1):13–17 (In Russ.).
20. Posokhova N.V. Mechanisms of arterial hypertension formation in obese children. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2013;3(2):331 (In Russ.).
21. Maskova G.S., Chernaya N.L., Shubina E.V., Aleksandrova S.V. The age features of primary obesity in children. *Practical Medicine.* 2014;85(9):126–130 (In Russ.).
22. Minyaylova N.N., Shishkova Y.N., Rovda Y.I. Hyperhomocysteinemia in children with excessive fat deposition as a factor associated with insulin resistance and cardiac risk. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2017;96(3):39–47. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47 (In Russ.).
23. Raghuvveer G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91(5):1514S–1519S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28701D.
24. Kubekina M.V., Myasoedova V.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Dietary phospholipids: Lipid metabolism and risk factors for cardiovascular diseases. *Voprosy Pitaniia.* 2017;86(3):6–18 (In Russ.).
25. Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of

- cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):254–263 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
26. Ozdemir O., Hizli S., Abaci A., Agladioglu K., Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr. Cardiol.* 2010;31(6):853–860. DOI: 10.1007/s00246-010-9720-y.
27. Akyol B., Boyraz M., Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013;5(3):156–163. DOI: 10.4274/Jcrpe.1064.
28. Weiss R., Kaufman F.R. Metabolic complications of childhood obesity: Identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008;31(2):S310–S316. DOI: 10.2337/dc08-s273.
29. Kim S.J., Kim H.S., Jung J.W., Kim N.S., Noh C.I., Hong Y.M. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ. J.* 2012;42(7):471–478. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.7.471.

Информация о вкладе авторов

Самойлова Ю.Г. – формулирование идеи, объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора.

Ворожцова И.Н. – редактирование первоначального варианта статьи, проверка правил цитирования и оформления ссылок на источники.

Олейник О.А. – редактирование первоначального варианта статьи, оформление аннотации, экспертиза списка литературы, подготовка к направлению в печать.

Дираева Н.М. – сбор источников информации, систематизации материала, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Денисов Н.С. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Сведения об авторах

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, заведующий кафедрой детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Центра клинических исследований, Главный специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Олейник Оксана Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, эксперт Центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Дираева Наргиз Мугума кызы, аспирант, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3829-1176.

E-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Денисов Никита Сергеевич, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1025-1674.

E-mail: denisov.ssmu@gmail.com.

 **Дираева Наргиз Мугума кызы**, e-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Information on author contributions

Samoilova J.G. – development of the concept, scope, and content of the literature review; organization of access to literature sources; verification and revision of the working version of the literature review.

Vorozhtsova I.N. – revision of the original version of the manuscript; verification of appropriate referencing of literature sources; formatting citations and reference list.

Oleynik O.A. – revision of the original version of the manuscript; writing the abstract; expert evaluation of the reference list; preparation of the manuscript for publication.

Diraeva N.M. – collection of information sources; systematization of the material; provision of the main content; writing the working version of the article.

Denisov N.S. – formatting the manuscript according to the publisher's requirements; translation of the required sections into English language; and preparation of the manuscript for publication.

Information about the authors

Julia G. Samoilova Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Head of the Department of Children's Diseases, Head of Clinical Research Center, Siberian State Medical University; Leading Specialist for Prevention, Department of Healthcare of the Tomsk Region Administration. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Oxana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Nargiz M. Diravaeva, Postgraduate Student, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-3829-1176.

E-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Nikita S. Denisov, Student, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1025-1674.

E-mail: denisov.ssmu@gmail.com.

 **Nargiz M. Diravaeva**, e-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Received August 01, 2020

Поступила 01.08.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-38-46>
УДК 612.3:579.61:616-056.277]-053.2/6

Состав и метаболическая активность микробиоты пищеварительной системы у детей и подростков с ожирением

Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник, Е.В. Саган, И.Н. Ворожцова, Т.А. Филиппова, Н.С. Денисов, Д.А. Дьяков

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В представленном обзоре обобщены данные современных отечественных и зарубежных исследований о количественном и качественном составе микробиоты кишечника в норме, о доминировании определенных бактерий в микробиоте кишечника детей с ожирением и о связи развития ожирения у детей с изменениями состава и метаболической активности микробиоты кишечника. Эти сведения представляют научный интерес с точки зрения поиска новых мишеней и схем консервативного воздействия с целью профилактики ожирения и его терапии через восстановление микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова:	ожирение у детей, микробиота, метаболическая активность, микробиом пищеварительной системы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Ворожцова И.Н., Филиппова Т.А., Денисов Н.С., Дьяков Д.А. Состав и метаболическая активность микробиоты пищеварительной системы у детей и подростков с ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-38-46 .

Composition and metabolic activity of the gut microbiota in obese children and adolescents

Julia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik, Elena V. Sagan, Irina N. Vorozhtsova, Tatyana A. Filippova, Nikita S. Denisov, Denis A. Dyakov

Siberian State Medical University,
2, Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

This review summarizes the results from national and international studies regarding the quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota in health and the dominance of certain bacteria in the intestinal microbiota of obese children. Moreover, we discuss the relationships between the development of obesity and the changes in the composition and metabolic activity of intestinal microbiota in children. These analyses are of scientific interest from the perspective of finding new targets and approaches to conservative management aimed at preventing and treating obesity through the restoration of intestinal microflora.

Олейник Оксана Алексеевна, e-mail: oleynikoa@mail.ru.

Keywords:	childhood obesity, microbiota, metabolic activity, digestive system microbiome.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Samoilova J.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Vorozhtsova I.N., Filippova T.A., Denisov N.S., Dyakov D.A. Composition and metabolic activity of the gut microbiota in obese children and adolescents. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-38-46 .

Введение

Рассмотрение проблемы ожирения вместе с оценкой состояния пищеварительной системы очевидно в силу того, что именно через желудочно-кишечный тракт нутриенты пищи включаются в метаболические процессы. С другой стороны, ожирение как хронический воспалительный процесс провоцирует развитие метаболических осложнений, влияющих на весь организм [1]. Иммунная система кишечника и его бактериальный состав, изменяющийся под влиянием нездорового питания, может представлять собой терапевтические мишени для коррекции [2]. Дисбиоз кишечника у взрослых, страдающих ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела при перекрестной оценке имеет существенные отличия. У детей такие данные только начинают накапливаться [3].

Состав микробиоты кишечника в норме

Кишечник человека в основном заселяют разнообразные группы аэробных, анаэробных, грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые находятся в биопленке, состоящей из экзополисахаридно-муцинового матрикса и микроскопических грибов, вирусов. Распределяется микробиота как вертикально (от ротовой полости до нижних отделов толстой кишки), так и горизонтально (от просвета до различных слоев слизистой оболочки). Наибольшее количество микроорганизмов обнаруживается в просвете толстой кишки, что составляет примерно 2,5–3 кг численностью 10^{14} . Кишечная микробиота в виде биопленки представляет собой сложную метаболическую систему симбиотического пищеварения, выполняющую многие взаимно полезные функции, обусловленные ее ферментативной активностью и способностью активировать реакции врожденного иммунитета.

Лауреат Нобелевской премии J. Lederberg предложил термин «микробиом» для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте кишечника человека. Численность генов «микробиома» на 3 порядка выше, чем собственных генов организма человека (600 тыс. генов микробиоты против 25 тыс. функционирующего генома человека), что послужило основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «суперорганизма», или «надорганизма».

В настоящее время остается спорным вопрос о количестве семейств, родов и видов микроорганизмов, составляющих микробиом человека. Основной состав микробиоты представлен филами Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria. Фила Firmicutes состоит из 15 родов: *Actinobacter*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Heliobacterium*, *Heliospirillum*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Listeria*, *Micoplasma*, *Spiroplasma*, *Sporomusa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Фила Bacteroidetes включает 7 родов: *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Chlorobium*, *Flavobacterium*, *Chlamidia*, *Prosthecoacter*, *Verrucomi-*

robium. Фила Actinobacteria представлена 7 родами: *Actinobacter*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Frankia*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Propionibacterium* [4]. При анализе данных, полученных путем анализа 13355 генов 16s-секвенированием РНК, было показано, что микробиота состоит из 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 (6%) являются новыми. Причем из 244 80%, т. е. 195 групп, представлены ранее неизвестными микроорганизмами, не культивированными на питательных средах [5].

Согласно современным данным, выделяют три основные типа кишечной микробиоты: Prevotella-enterotype, Bacteroides-enterotype, Ruminococcus-enterotype. Выявлена взаимосвязь между численностью каждого таксона и характером питания людей. У вегетарианцев и сельских жителей часто встречается Prevotella-enterotype, типичный для сахаролитической (углеводной) диеты. Bacteroides-enterotype доминирует у населения, потребляющего животную пищу, обогащенную белками, аминокислотами, насыщенными жирными кислотами, типичную для любителей восточной кухни. Ruminococcus-enterotype характерен для лиц, употребляющих разнообразную пищу. Во всех энтеротипах среди всех индигенных микроорганизмов 30% составляют бактерии рода *Bacteroides*, при этом энтеротипы могут варьировать в зависимости от разнообразия пищевых продуктов [6].

Характеризуя нормальную микробиоту человека, пользуются терминами «облигатная микробиота» (резидентная, автохтонная, индигенная, основная) и «факультативная микробиота» (аллохтонная, транзиторная, добавочная, случайная). По характеру взаимоотношений с микроорганизмами дифференцируют патогенную и непатогенную микробиоту. Что касается нормального качественного и количественного состава микробиоты различных биотопов у детей, то он продолжает изучаться [4]. Имеются официальные данные по составу микробиоты толстого кишечника у здоровых людей разной возрастной категории (таблица).

Таблица. Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у здоровых людей (КОЕ/г фекалий) [согласно ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»]

Table. Qualitative and quantitative composition of the gut microbiota in healthy people (CFU/g feces) [according to OСТ 91500.11.0004-2003 "Patient management protocol. Gut microbiota dysbiosis"]

Виды микроорганизмов Types of microorganisms	Возраст, лет Age, years		
	< 1	1–60	> 60
Бифидобактерии <i>Bifidobacteria</i>	10^{10} – 10^{11}	10^9 – 10^{10}	10^8 – 10^9
Лактобактерии <i>Lactobacilli</i>	10^6 – 10^7	10^7 – 10^8	10^6 – 10^7
Бактероиды <i>Bacteroids</i>	10^7 – 10^8	10^9 – 10^{10}	10^{10} – 10^{11}

Окончание табл.
End of table

Виды микроорганизмов Types of microorganisms	Возраст, лет Age, years		
	< 1	1–60	> 60
Энтерококки <i>Enterococci</i>	10 ⁵ –10 ⁷	10 ⁵ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁷
Фузобактерии <i>Fusobacteria</i>	< 10 ⁶	10 ⁸ –10 ⁹	10 ⁸ –10 ⁹
Эубактерии <i>Eubacteria</i>	10 ⁶ –10 ⁷	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ⁹ –10 ¹⁰
Пептострептококки <i>Peptostreptococcus</i>	< 10 ⁵	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ¹⁰
Клостридии <i>Clostridia</i>	≤ 10 ³	≤ 10 ⁵	≤ 10 ⁶
<i>E. coli</i> типичные <i>E. coli typical</i>	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸
<i>E. coli</i> лактозонегативные <i>E. coli lactose-negative</i>	< 10 ⁵	< 10 ⁵	< 10 ⁵
<i>E. coli</i> гемолитические <i>E. coli hemolytic</i>	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии<*> Other opportunistic enterobacteria <*>	< 10 ⁴	< 10 ⁴	< 10 ⁴
Стафилококк золотистый <i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный) <i>Staphylococci</i> (saprophytic, epidermal)	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> yeast-like fungi	≤ 10 ³	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴
Неферментирующие бактерии <***> Non-fermenting bacteria<***>	≤ 10 ³	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴

У детей, получающих грудное вскармливание, относительно стабильный кишечный микробиоценоз с преобладанием *Bifidobacterium* устанавливается к концу 1–2-й недели жизни (см. табл.). Однако для детей в современных условиях жизни характерно длительное формирование кишечной микробиоты (2–3 года), и у каждого ребенка этот процесс протекает индивидуально. Ввиду этого возникают затруднения при интерпретации микробиологических анализов, а именно гипердиагностика и необоснованная коррекция состава микробиоты кишечника у здоровых детей [4]. В связи с разнообразием состава микробиоты, высокой частотой выделения условно-патогенной микрофлоры (*Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Candida spp.*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium spp.*, *Serratia rubidaea*, *S. epidermalis*) у детей первых двух лет жизни нарушение микробиоценоза следует диагностировать и корректировать только в случаях наличия поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также заболеваний, которые могут быть ассоциированы с нарушением состава кишечной микробиоты и выделением некоторых бактерий (*Hafnia-Morganella-Providencia*), неферментирующих бактерий (*Pseudomonas Acinetobacter* и др.) и плесневых грибов. Микробиологические показатели у здоровых детей раннего возраста, не соответствующие общепринятой возрастной норме состава кишечной микробиоты, не являются патологией, а отражают индивидуальный характер формирования кишечного микробиоценоза и не требуют коррекции [4].

Особенности состава микробиоты кишечника у детей с ожирением

В 2016–2017 гг. было проведено крупное популяционное исследование «Микробиота кишечника и масса тела у детей школьного возраста: когортное исследование KOALA», целью которого было изучение состава микробиоты кишечника у детей школьного возраста в сочетании с избыточным весом. Было обнаружено, что как новые, так и ранее идентифицированные бактериальные группы связаны с избыточным весом. Были получены следующие результаты: *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis*, *Dialister* и некультурные клостридиалы II (UCII) составили 26,1% изменений в составе микробиоты. Несколько бактериальных групп (*Sutterella Wadsworthensis*, *Marvinbryantia formatexigens*, *Prevotella melanogenica*, *Prallia*, *Burkholderia*, некультивированные *Clostridiales* II и *Akkermansia*) были обратно связаны с избыточной массой тела, в то время как *Streptococcus bovis* был положительно связан с избыточным весом. Микробное разнообразие, а также отношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* не были статистически значимо связаны ни с одним из результатов [7].

В исследовании фекальной микробиоты, проведенном А. Ignacio и соавт., была отмечена положительная корреляция *B. fragilis* и *Lactobacillus spp.* с избыточной массой тела и отрицательная корреляция с *Bifidobacterium spp.* [8]. В исследовании, проведенном у китайских детей и подростков с ожирением, отмечалось увеличение *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в процессе снижения веса [9]. Исследование Х. Chen и соавт. с использованием секвенирования гена 16S рРНК показало уменьшение разнообразия кишечной микробиоты с увеличением массы тела. Группа с нормальной массой тела имела более высокую численность и биоразнообразие, чем группа с ожирением (в образцах фекалий группы с нормальным весом насчитывалось 55, а в группе с ожирением – 45 видов бактерий). Что касается типов, то микробиота кишечника в группе с ожирением имела более низкие пропорции *Bacteroidetes* (51,35%) по сравнению с группой с нормальным весом (55,48%). Между двумя группами наблюдения не было статистической разницы как в концентрации *Firmicutes*, так и в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes*. На уровне рода *Faecalibacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Lachnospira*, *Megamonas* и *Haemophilus* были значительно более многочисленными в группе с ожирением, чем в группе с нормальной массой тела. Фекальная микробиота детей в группе с ожирением имела более низкие пропорции *Oscillospira* и *Dialister* по сравнению с группой с нормальной массой тела [10].

Исследование, проведенное в Нидерландах Н. Zhong, расширило наши знания о развитии кишечной микробиоты у детей старшего возраста. Ученые еще раз доказали, что именно события и образ жизни в дошкольный период влияют на состав кишечной микробиоты и метаболическую регуляцию в школьном возрасте. Они проанализировали микробиоту кишечника у взрослых и 281 ребенка школьного возраста и определили три энтеротипа, в которых преобладали роды *Bacteroides*, *Prevotella* и *Bifidobacterium* соответственно. Было в очередной раз доказано, что продолжительность грудного вскармливания в раннем возрасте и дошкольный диетический образ жизни коррелировали с составом и функциональными возможностями микробиоты кишечника у детей в школьном возрасте. Корреляция между дошкольным диетическим образом жизни и метаболическими фенотипами обнаружила

значимую зависимость от энтеротипа. Только у лиц с энтеротипами *Bacteroides* и *Prevotella* наблюдалась обратная корреляция между высоким потреблением клетчатки и низким уровнем инсулина в плазме. Напротив, у лиц с энтеротипом *Bifidobacterium* кишечная микробиота демонстрировала общее более низкое богатство микробных генов, альфа-разнообразие, функциональный потенциал для сложной ферментации углеводов, а также производства бутирата и сукцината (короткоцепочечные жирные кислоты). Высокое общее потребление жира и повышенные уровни свободных жирных кислот в плазме энтеротипа *Bifidobacterium* связаны с одновременным появлением *Streptococcus*. Полученные данные указывают на специфические для энтеротипа связи между метаболическими фенотипами хозяина и особенностями питания, подчеркивая важность стратификации на основе микробиома при изучении метаболических реакций на диеты [11].

Многие работы по изучению ожирения проводятся в Мексике, где проблема ожирения очень актуальна. Результаты исследования семей с низким уровнем дохода свидетельствуют о том, что в группах детей с недостаточным питанием и ожирением – более низкое бактериальное богатство и разнообразие, чем в группах с нормальным весом. Недоедающие дети имели значительно более высокие уровни бактерий типа *Firmicutes* и семейства *Lachnospiraceae*, чем дети с ожирением, в то время как тип *Proteobacteria* был чрезмерно представлен в группе с ожирением. Уровень *Lachnospiraceae* отрицательно коррелировал с потреблением энергии и положительно с уровнем лептина в сыворотке крови. Анализ выявил четкие таксономические профили для недоедающих и тучных детей [12].

Исследование А. Riva, проведенное на когорте детей в возрасте 6–16 лет, показало, что детское ожирение связано с измененной микробиотой кишечника, характеризующейся повышенным уровнем *Firmicutes* и низким уровнем *Bacteroidetes*. Корреляционный анализ показал, что кишечная микробиота детей с ожирением также имеет повышенную плотность корреляции и кластеризацию операционных таксономических единиц (OTU). Представители типа *Bacteroidetes* были в целом лучшими предикторами z-показателя избыточной массы тела и ожирения, чем *Firmicutes*, что, вероятно, связано с противоречивыми ответами OTU *Firmicutes*. Основные метаболиты, вырабатываемые кишечными бактериями, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), или англ. Short chain fatty acids (SCFA), были более высокой концентрации у детей с ожирением, что свидетельствует о повышенном использовании субстрата. Таким образом, нарушение кишечной микробиоты и повышенная активность ферментации могут быть связаны с этиологией детского ожирения, а именно, – с усилением тесной связи между микробиотой, SCFA и ожирением [13].

Дальнейший метаанализ показал, что единственным биомаркером, который в целом можно связать с ожирением, было разнообразие бактериальных видов [14]. Однако всех страдающих ожирением лиц нельзя отнести к какому-то определенному паттерну дисбиоза, в первую очередь, из-за высокой вариабельности микробиоты у разных людей и сложности метаболических фенотипов (ожирение с другими осложнениями и без них).

S. Rampelli охарактеризовал микробиоту фекалий 70 детей в двухточечном проспективном исследовании в течение четырехлетнего периода. Все дети имели нор-

мальный вес в начале этого исследования, но 36 из них набрали избыточный вес в динамике. Данные по микробиомам анализировали вместе с информацией о диете хозяев, физической активности и параметрах воспаления. Структуры кишечной микробиоты были разделены на отдельные группы, характеризовавшиеся биоразнообразием, которое коррелировало с маркерами воспаления и пищевыми привычками независимо от возраста, пола и массы тела. В совокупности полученные данные показывают, что связанное с привычкой к нездоровому питанию снижение разнообразия бактериальных видов обеспечивает сценарий, который благоприятствует чрезмерному росту количества *Proteobacteria* (энтеробактерий), предшествующему набору лишнего веса у детей в перспективе [15].

Новые данные о бактериях, которые вносят свой вклад в развитие ожирения и метаболического синдрома

Неалкогольная жировая болезнь печени (с англ. non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), которая считается основной причиной хронической болезни печени у детей, часто может переходить в неалкогольный стеатогепатит (с англ. non-alcoholic steatohepatitis – NASH). Известно, что ожирение является одним из основных факторов риска, связанных с патогенезом (NAFLD), даже если конкретные механизмы еще не выяснены. В исследовании, проводимом L. Putignani и соавт., анализировалось распределение кишечных бифидобактерий и лактобацилл в кале детей с ожирением и нормальной массой тела. Дети с ожирением были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрасту: с ожирением, с ожирением и NAFLD, с ожирением и NASH и группу контроля.

В метагеномных анализах наиболее часто встречаются три вида *Bifidobacterium* spp. (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium adolescentis*) и пять видов *Lactobacillus* spp. (*L. zeae*, *L. vaginalis*, *L. brevis*, *L. ruminis* и *L. mucosae*). *Lactobacillus* spp. увеличился у детей с NAFL, NASH или ожирением по сравнению с контролем. В частности, *L. mucosae* был значительно выше у тучных, с NAFL и NASH, чем у группы контроля. Напротив, *Bifidobacterium* spp. были более распространены в контроле, что указывает на защитную и полезную роль этих микроорганизмов при вышеупомянутых заболеваниях [16].

Мексиканское исследование показало связь высокой относительной распространенности *Lactobacillus reuteri* и потребления фруктозы с развитием ожирения и кардиометаболическими факторами риска у детей [17]. Высокое потребление фруктозы и *L. reuteri* были положительно связаны с избыточной массой тела. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, в которых требуется уточнить и понять, какие штаммы *L. reuteri* могут представлять опасность для метаболического здоровья детей. Кроме того, эти факторы, опосредованные ожирением, были положительно связаны с высокими концентрациями триглицеридов и инсулина и HOMA-IR (модель гомеостаза, оценка инсулинорезистентности) и отрицательно связаны с концентрацией HDL-C (липопротеин высокой плотности).

Метаболическая активность микробиоты

Наиболее важной характеристикой микробиоты представляется ее метаболическая активность. Основными источниками питания и энергии для микробиоты

кишечника являются неперевариваемые углеводы (НУ): пируват, резистентный крахмал, полисахариды, олигосахариды; важными продуктами бактериального расщепления углеводов – короткоцепочечные жирные кислоты – SCFA, прежде всего уксусная (C2), пропионовая (C3) и масляная (C4). По данным продуктам метаболизма можно косвенно судить о метаболической активности микробиоты.

В исследовании R. Barczyńska были определены количество и пропорции доминантных родов *Bacteroides*, *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*); *Clostridium*, *Lactobacillus* (phylum Firmicutes) и *Bifidobacterium* (phylum Actinobacteria) в кишечнике, содержание короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) и жирных кислот с разветвленной цепью (BCFA) в кале 20 детей с ожирением и 20 детей с нормальной массой тела. У детей с ожирением в микробиоте стула преобладали штаммы, классифицируемые как Firmicutes (*Clostridium* и *Lactobacillus*). Концентрация SCFA в стуле детей с ожирением была ниже по сравнению со стулом детей с нормальным весом, однако эти различия были значительными только у детей с ожирением, а не у детей с избыточным весом [18].

Известно, что кишечная микробиота может по-разному ферментировать равные количества углеводов (CHO), косвенно это можно определить по уровню SCFA. Целью исследования, проведенного M. Goffredo [19], было проверить следующие гипотезы: 1) структура микробиоты кишечника связана с детским ожирением и распределением жира в организме; 2) концентрация циркулирующих в плазме крови SCFA, полученных из микробиоты, будет зависеть от типа распределения жира и будет предсказывать изменения индекса массы тела с течением времени у детей и подростков; 3) повышение уровня SCFA в сыворотке может быть связано с увеличением печеночного DNL (*de novo* lipogenesis); 4) кишечная флора тучной молодежи может обладать большей способностью ферментировать CHO, чем кишечная флора худых молодых людей. В ходе исследования была определена взаимосвязь кишечной микробиоты и SCFA с ожирением и распределением жира, а также выявлены потенциальные различия в способности кишечной микробиоты ферментировать равные количества углеводов (CHO) между стройной и тучной молодежью. Была проанализирована микробиота кишечника 84 молодых людей, у которых распределение жира в организме было измерено с помощью магнитно-резонансной томографии; *de novo* lipogenesis (DNL) количественно оценен путем приема дейтерированной воды; способность кишечной флоры ферментировать CHO установлена с помощью изучения степени окисления 13 C-фруктозы *in vitro*.

Была обнаружена значительная связь между отношением Firmicutes к Bacteroidetes и обилием Bacteroidetes и Actinobacteria с индексом массы тела, висцеральным и подкожным жиром. Ацетат плазмы, пропионат и бутират были связаны с индексом массы тела, висцеральным жиром, подкожным жиром и печеночными DNL. Более того, скорость ферментации CHO из кишечной флоры была выше у тучных, чем у худых. Эти данные показывают, что у молодых людей с ожирением состав кишечной флоры отличается от состава микробиоты худых людей, SCFA связаны с распределением жира в организме и DNL. Кроме того, кишечная микробиота тучной молодежи обладает более высокой способностью окислять CHO, чем кишечная флора людей с нормальным

весом [19]. Это исследование впервые показало, что у детей и подростков состав кишечной микробиоты связан с увеличением массы тела, степенью ожирения, распределением жира в организме и, что особенно важно, с накоплением эктопического жира (а именно внутрипеченочного жира). Данные свидетельствуют о том, что фенотип ожирения характеризуется в большей степени обилием нескольких отдельных сообществ кишечной микробиоты, чем наличием одного конкретного вида. В исследовании было выявлено несколько отдельных сообществ, связанных с ожирением, которые были обобщены и иерархически объединены в шесть разных групп, в которых [19]:

1) преобладали *Escherichia / Shigella* и *Clostridium*;

2) доминировала *Prevotella*, которая была обнаружена исключительно в группе с ожирением, с индексом массы тела более 95%. При этом в других исследованиях, напротив, имеются данные, что *Prevotella* ассоциируется с микробиотой людей, потребляющих продукты с высоким содержанием клетчатки [20, 21];

3) доминировала *Faecalibacterium*.

В других исследованиях сообщалось, что OTU *Faecalibacterium* менее распространены у лиц с ожирением [22, 23];

4) доминировали *Bifidobacterium* и *Blautia*.

В некоторых проведенных ранее исследованиях сообщалось, что *Bifidobacterium* spp. присутствовала в меньшем количестве у лиц с ожирением [24, 25];

5) доминировали *Faecalibacterium* и *Roseburia*;

6) преобладала *Akkermansia*, которая, как было показано в других исследованиях, способна разлагать слизь, выработанную хозяином; в экспериментах на мышах была доказана ее роль в предотвращении развития ожирения [26].

В исследовании было продемонстрировано, что кишечная микробиота у детей с ожирением обладала более высокой способностью ферментировать равное количество фруктозы, чем микробиота, присутствующая в кишечнике худых субъектов, и что связанная с ожирением кишечная микробиота значительно коррелировала с концентрацией SCFA в плазме крови, что согласуется с результатами исследований, проведенных на животных. Кроме того, в данном исследовании впервые на людях было доказано, что уровни SCFA в плазме крови (ацетат, пропионат и бутират) связаны с распределением жира в организме и липогенезом печени. В целом эти данные подтверждают новую концепцию, согласно которой дети и подростки с ожирением имеют более высокую относительную распространенность бактерий, способных к ферментации углеводов, чем худые дети. Это приводит к увеличению скорости биосинтеза SCFA, что обеспечивает дополнительный источник энергии для хозяина, который хранится в виде липидов или глюкозы.

В исследовании, проведенном D. Chierico и соавт., изучался состав кишечной микробиоты у подростков с ожирением и нормальным весом по сравнению со взрослыми. Кроме того, изучались специфические микроорганизмы и бактериальные метаболические пути, связанные с ожирением, с акцентом на возможные возрастные биомаркеры. В ходе исследования были определены специфические микробные биомаркеры у детей с ожирением – *Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinomyces Parabacteroides*, *Rikenellaceae*, *Bacteroides caccae*, *Barnesiellaceae* и

Oscillospira у детей с нормальным весом. Выявлены различные метаболические профили, обозначенные путями KEGG (Киотская энциклопедия генов и геномов), в частности, биосинтез первичной желчной кислоты и стероидных кислот, метаболизм фруктозы, маннозы, галактозы, бутаноата и пентозофосфата и гликолиз/глюконеогенез были для большинства связаны с ожирением, в то время как биосинтез и метаболизм гликана, биосинтез вторичной желчной кислоты, метаболизм стероидного гормона и липоевой кислоты были характерны для подростков с нормальным весом. Это исследование выявило уникальные характеристики в отношении экологического разнообразия, состава и метаболических путей кишечной микробиоты у подростков и взрослых с ожирением по сравнению с подростками и взрослыми с нормальным весом [27].

Влияние микробиоты на энергетический обмен

Влияние микробиоты кишечника на энергетический метаболизм осуществляется за счет ее способности повышать возможности человека по метаболизации питательных веществ и получению калорий из рациона, а также регулировать абсорбцию сахаров и липидов и их отложение в периферических тканях [28]. Кишечные бактерии и продукты их метаболизма также участвуют в регуляции энтероэндокринной системы, например, посредством выработки короткоцепочечных жирных кислот, которые индуцируют синтез кишечных гормонов (например, GLP-1, PYY), которые в свою очередь по нейроэндокринным путям регулируют аппетит, потребление пищи и метаболизм глюкозы [29]. Кроме того, микробиота кишечника является основным регулятором кишечного барьера и иммунной системы, и изменения в ней причастны к связанному с ожирением неспецифическому воспалению и резистентности к инсулину [2, 30].

Нарушение барьерной функции кишечника при ожирении

Микробиота кишечника регулирует метаболизм и тесно связана с эпителиальными клетками кишечника. В эпителиальных клетках кишечника (МЭК) гистондеацетилаза 3 (HDAC3) интегрирует полученные от микробиоты сигналы для контроля гомеостаза кишечника. В исследовании на мышах с нарушением HDAC3, которых, как и мышей контрольной группы, помещали на стандартную диету или пищу с высоким содержанием жира (HFD, 60% ккал от жира), было обнаружено, что эпителиальный HDAC3 способствует развитию ожирения, вызванного диетой; бутират снижает активность HDAC3 в МЭК для предотвращения ожирения, вызванного диетой. Этим путем можно пользоваться, чтобы предотвратить или замедлить прогрессирование ожирения [31].

Нерациональное питание (с преобладанием большого количества жирной и высокоуглеводной пищи) вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника, которые влияют на его проницаемость и благоприятствуют транслокации бактериальных компонентов, таких как бактериальный липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан, или даже целых микроорганизмов, которые могут активировать механизмы врожденного иммунитета в метаболически активных органах. Дефект слизистой барьера кишечника обусловлен местным воспалением, которое было вызвано питанием, богатым

насыщенными жирами, и связанным с режимом питания дисбиозом, а также сопутствующими нарушениями в слизистом слое [32]. Например, продемонстрировано, что повышенные уровни ЛПС в плазме (известные как «метаболическая эндотоксемия») вызывают ожирение и метаболическую дисфункцию у животных моделей и связаны с повышенным индексом массы тела, питанием с высоким содержанием жира, постпрандиальным воспалением и риском возникновения сахарного диабета 2-го типа у людей. Это может быть связано с чрезмерным разрастанием грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактерии, которые являются источником ЛПС при высокожировом питании. ЛПС могли активировать врожденный иммунитет в кишечнике и за его пределами и вызвать накопление в метаболических тканях воспалительных иммунных клеток, таких как макрофаги. Богатое насыщенными жирами питание может также усиливать рост других грамотрицательных бактерий, таких как *Bifidobacterium wadsworthia*, которые вырабатывают сульфид водорода, токсичный для энтероцитов метаболит, приводящий к повышению кишечной проницаемости, воспалению и метаболической дисфункции [33]. Сигналы кишечной микробиоты, поступающие в бета-клетки, необходимы для правильной транспортировки инсулина. Кишечный лизоцим (Lyz1) позволяет происходящим из бактерий пептидогликанам достигать бета-клеток поджелудочной железы гематогенным путем. В поджелудочной железе эти лиганды действуют на Nod1, позволяя ему взаимодействовать с его нижестоящим адаптером Rip2 и с небольшой GTPase Rab1, необходимой для созревания и клеточной локализации везикул инсулина и для оптимального выделения инсулина при стимуляции глюкозой. Высокожировая диета (ВЖД) может также повышать уровень пептидогликанов в крови. В зависимости от своего типа пептидогликаны могут действовать как лиганды Nod1 провоспалительных макрофагов жировой ткани или печени, что вызывает резистентность к инсулину, в то время как в бета-клетках поджелудочной железы возникают противоположные эффекты, возможно, по механизмам обратной связи [34].

Дисрегуляция кишечных иммунокомпетентных клеток при ожирении

Подобно другим метаболическим органам, включая жировую ткань и печень, в кишечнике при ожирении наблюдается нарушение иммунного гомеостаза. При алиментарном ожирении различные субпопуляции врожденных и адаптивных иммунных клеток в кишечнике принимают провоспалительный фенотип, который вначале демонстрируется разрастанием провоспалительных макрофагов и цитокинов (IFN γ). Одновременно происходит снижение доли Th17 и Th22, вырабатывающих IL-22, которые принимают участие в защите хозяина, регенерации/восстановлении тканей, поддержании целостности кишечного эпителия и гомеостазе комменсальных организмов [2, 3]. IL-22 может участвовать в поддержании иммунитета слизистой оболочки при ожирении, а также в регуляции прибавки в весе и гомеостаза глюкозы [35]. Благоприятные эффекты IL-22 включают изменения проницаемости кишечника, снижение LPS (липополисахаридов) в сыворотке и улучшение метаболизма в печени и жировой ткани, что позволяет предположить, что IL-22 может играть важную роль в регуляции системного метаболического заболевания.

Впервые в исследовании Y.C. Orbe-Orihuela и соавт. было показано, что дети с ожирением имели высокую относительную распространенность *Firmicutes*, что коррелировало с повышением уровня TNF α [36]. Некоторые из этих изменений устраняются при обеднении микробиоты (например, при терапии антибиотиками) или введении особых бифидобактерий, которые также подавляют вызванный питанием кишечный дисбиоз при ожирении, что подтверждает причинную роль микробиоты кишечника в метаболическом воспалении. Кроме того, кишечные иммунные клетки, продуцирующие IgA⁺ при вызванном ВЖД ожирении, действуют в слизистой как медиаторы регуляции глюкозы по всему организму. ВЖД снижает число IgA⁺ иммунных клеток и секреторных IgA. Снижение IgA могло добавить еще один уровень дестабилизации в бактериальное сообщество к уже вызванному ВЖД, что связано с увеличением кишечной проницаемости и воспалением жировой ткани [37].

Заключение

В последнее время появляется все больше исследований, в которых показана связь изменения микробиома пищеварительной системы и развития ожирения. Однако связь с доминированием какого-либо бактериального агента не установлена, и рекомендовано выделение энтеротипов по доминированию определенных бактерий. Наиболее важное значение приобретает метаболическая активность микробиоты, ее изменчивость при нерациональном питании, связь с энергетическим обменом через энтероэндокринную систему.

Таким образом, дальнейшее изучение состава и метаболической активности микробиоты у детей с избыточной массой тела и ожирением на всем протяжении желудочно-кишечного тракта остается перспективным направлением для понимания патогенеза ожирения, разработки новых научно обоснованных подходов к диагностике и лечению данного состояния.

Литература / References

- Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:291–317. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_14.
- Winer D.A., Luck H., Tsai S., Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2016;23(3):413–426. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003.
- Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Денисов Н.С., Ворожцова И.Н., Кудлай Д.А. и др. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(1):209–216.
- Samoilova Y.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Denisov N.S., Vorozhtsova I.N., Kudlay D.A. et al. Microbiota and metabolic programming of obesity in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2020;99(1):209–216 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-209-216.
- Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018:336.
- Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaev I.V. Microdisbiosis and endogenous infections: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018:336 (In Russ.).
- Bernhardt H., Knoke M. Recent studies on the microbial ecology of the upper gastrointestinal tract. *Infection.* 1989;17(4):259–263. DOI: 10.1007/bf01639536.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
- Mbakwa C.A., Hermes G.D., Penders J., Savelkoul P.H., Thijs C., Dagnelie P.C. et al. Gut Microbiota and Body Weight in School-Aged Children: The KOALA Birth Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(11):1767–1776. DOI: 10.1002/oby.22320.
- Ignacio A., Fernandes M.R., Rodrigues V.A., Groppo F.C., Cardoso A.L., Avila-Campos M.J. et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(3):258.e1–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031.
- Hou Y.P., He Q.Q., Ouyang H.M., Peng H.S., Wang Q., Li J. et al. Human gut microbiota associated with obesity in chinese children and adolescents. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:7585989. DOI: 10.1155/2017/7585989.
- Chen X., Sun H., Jiang F., Shen Y., Li X., Hu X. et al. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing. *Peer J.* 2020;8:e8317. DOI: 10.7717/peerj.8317.
- Zhong H., Penders J., Shi Z., Ren H., Cai K., Fang C. et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. *Microbiome.* 2019;7(1):2. DOI: 10.1186/s40168-018-0608-z.
- Méndez-Salazar E.O., Ortiz-López M.G., Granados-Silvestre M.L., Palacios-González B., Menjivar M. Altered gut microbiota and compositional changes in firmicutes and proteobacteria in Mexican undernourished and obese children. *Front. Microbiol.* 2018;9:2494. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02494.
- Riva A., Borgo F., Lassandro C., Verduci E., Morace G., Borghi E. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ. Microbiol.* 2017;19(1):95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463.
- Sze M.A., Schloss P.D. Looking for a signal in the noise: Revisiting obesity and the microbiome. *mBio.* 2016;7(4):e01018–6. DOI: 10.1128/mBio.01018-16.
- Rampelli S., Guenther K., Turroni S., Wolters M., Veidebaum T., Kourides Y. et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun. Biol.* 2018;1:222. DOI: 10.1038/s42003-018-0221-5.
- Nobili V., Putignani L., Mosca A., Chierico F.D., Vernocchi P., Alisi A. et al. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: Which strains act as health players? *Arch. Med. Sci.* 2018;14(1):81–87. DOI: 10.5114/aoms.2016.62150.
- Huerta-Avila E.E., Ramírez-Silva I., Torres-Sánchez L.E., Díaz-Benítez C.E., Orbe-Orihuela Y.C., Lagunas-Martínez A. et al. High relative abundance of lactobacillus reuteri and fructose intake are associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in children from Mexico city. *Nutrients.* 2019;11(6):1207. DOI: 10.3390/nu11061207.
- Barczyńska R., Litwin M., Sliżewska K., Szalecki M., Berdowska A., Bandurska K. et al. Bacterial microbiota and fatty acids in the faeces of overweight and obese children. *Pol. J. Microbiol.* 2018;67(3):339–345. DOI: 10.21307/pjm-2018-041.
- Goffredo M., Mass K., Parks E.J., Wagner D.A., McClure E.A., Graf J. et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(11):4367–4376. DOI: 10.1210/nc.2016-1797.
- De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(33):14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
- Ou J., Carbonero F., Zoetendal E.G., DeLany J.P., Wang M., Newton K. et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98(1):111–120. DOI: 10.3945/ajcn.112.056689.
- Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.-L. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049–3057. DOI: 10.2337/db10-0253.
- Verdam F.J., Fuentes S., de Jonge C., Zoetendal E.R.G., Erbil R., Willem Greve J. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity.* 2013;21(12):E607–E615. DOI: 10.1002/oby.20466.
- Million M., Angelakis E., Paul M., Armougoum F., Leibovici L., Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb. Pathog.* 2012;53(2):100–108. DOI: 10.1016/j.micpath.2012.05.007.
- Schwartz A., Taras D., Schafer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 2010;18(1):190–195. DOI: 10.1038/oby.2009.167.

26. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(22):9066–9071. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
27. Del Chierico F., Abbatini F., Russo A., Quagliarello A., Reddel S., Capoccia D. et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: Age-dependent differential patterns. *Front. Microbiol.* 2018;9:1210. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01210.
28. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64. DOI:10.1038/nature18846.
29. Mulders R.J., de Git K.C.G., Schéle E., Dickson S.L., Sanz Y., Adan R.A. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes. Rev.* 2018;19(4):435–451. DOI: 10.1111/obr.12661.
30. Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:291–317. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_14.
31. Whitt J., Woo V., Lee P., Moncivaiz J., Haberman Y., Denson L. et al. Disruption of epithelial HDAC3 in intestine prevents diet-induced obesity in mice. *Gastroenterology*. 2018;155(2):501–513. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.017.
32. Schroeder B.O., Birchenough G.M., Ståhlman M., Arike L., Johanson M.E., Hansson G.C. et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):27–40.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2017.11.004.
33. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
34. Stojanović O., Trajkovski M. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells. *Cell Res*. 2019;29(8):603–604. DOI: 10.1038/s41422-019-0200-5.
35. Everard A., Geurts L., Caesar R., Van Hul M., Matamoros S., Duparc T. et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nat. Commun.* 2014;5:5648. DOI: 10.1038/ncomms6648.
36. Orbe-Orihuela Y.C., Lagunas-Martínez A., Bahena-Román M., Madrid-Marina V., Torres-Poveda K., Flores-Alfaro E. et al. High relative abundance of firmicutes and increased TNF α levels correlate with obesity in children. *Salud. Pública Mex.* 2018;60(1):5–11. DOI: 10.21149/8133.
37. Luck H., Khan S., Kim J.H., Copeland J.K., Revelo X.S., Tsai S. et al. Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3650. DOI: 10.1038/s41467-019-11370-y.

Информация о вкладе авторов

Самойлова Ю.Г. – формулирование идеи, объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора.

Олейник О.А. – редактирование первоначального варианта статьи, оформление аннотации, экспертиза списка литературы, разработка заключения.

Саган Е.В. – сбор источников информации, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Ворожцова И.Н. – редактирование первоначального варианта статьи, проверка правил цитирования и оформления ссылок на источники.

Филиппова Т.А. – сбор источников информации, систематизация материала, написание одного из разделов литературного обзора.

Денисов Н.С. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Дьяков Д.А. – сбор источников информации, перевод требуемых разделов на английский язык.

Information on author contributions

Samoilova J.G. – development of the concept, scope, and content of literature review; organization of access to literature sources; verification and revision of the working version of the manuscript.

Oleynik O.A. – revision of the original version of the manuscript; writing the abstract; expert evaluation of the reference list; development of conclusion.

Sagan E.V. – accumulation of information sources; conceptualization; writing the working version of the manuscript.

Vorozhtsova I.N. – revision of the original version of the manuscript; verification of appropriate referencing of literature sources; formatting citations and reference list.

Filippova T.A. – accumulation of information sources; data systematization; writing on section of the literature review.

Denisov N.S. – formatting the manuscript according to the publisher's requirements; translation of the required sections into English language; preparation of the manuscript for publication.

Dyakov D.A. – accumulation of information sources; translation of the required sections into English language.

Сведения об авторах

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, заведующий кафедрой детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Центра клинических исследований, Главный специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Олейник Оксана Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, эксперт Центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Саган Елена Викторовна, ассистент, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5434-4429.

E-mail: saghan1982@mail.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Information about the authors

Julia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Head of the Department of Children's Diseases, Head of Clinical Research Center, Siberian State Medical University; Leading Specialist for Prevention, Department of Healthcare of the Tomsk Region Administration. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Oxana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Elena V. Sagan, Assistant Professor, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-5434-4429.

E-mail: saghan1982@mail.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Tatyana A. Filippova, Assistant Professor, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6423-7187.

E-mail: fta82@mail.ru.

Филиппова Татьяна Александровна, ассистент, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6423-7187.

E-mail: fta82@mail.ru.

Денисов Никита Сергеевич, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1025-1674.

E-mail: denisov.ssmu@gmail.com.

Дьяков Денис Александрович, ассистент, кафедра общей биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8667-9306.

E-mail: den66431511@yandex.ru.

 **Олейник Оксана Алексеевна**, e-mail: oleynikoa@mail.ru.

Nikita S. Denisov, Medical Student, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1025-1674.

Email: denisov.ssmu@gmail.com.

Denis A. Dyakov, Assistant Professor, Department of General Biochemistry and Molecular Biology with Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-8667-9306.

E-mail: den66431511@yandex.ru.

 **Oxana A. Oleynik**, e-mail: oleynikoa@mail.ru.

Received June 29, 2020

Поступила 29.06.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52>
УДК 616.98:578.834.11]-091

Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19

О.А. Лобанова, Д.С. Трусова, Е.Е. Руденко, Д.Д. Проценко, Е.А. Коган

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила коронавирусную инфекцию 2019 (COronaVirus Disease 2019 – COVID-19) пандемией. Несмотря на большое количество научных публикаций, касающихся клинической картины и методов лечения, данных о структурных изменениях внутренних органов при COVID-19 недостаточно. В настоящем обзоре представлено и проанализировано несколько клинических случаев, опубликованных учеными различных стран. Инфекция COVID-19 вызвана коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2), тропным к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Взаимодействие с этим рецептором является начальным звеном патогенеза. Морфологическая картина сходна с пневмониями, вызванными SARS-CoV и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus – MERS-CoV): на начальной стадии развивается картина шоковых легких, в последующем она завершается фиброзом и организуемой пневмонией. Одним из наиболее тяжелых осложнений является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который наблюдается в некоторых рассмотренных клинических случаях. В настоящей статье мы собрали случаи клинических и морфологических исследований пациентов с COVID-19, опубликованные в англоязычной медицинской литературе на данный момент.

Ключевые слова:	патология, морфология, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Лобанова О.А., Трусова Д.С., Руденко Е.Е., Проценко Д.Д., Коган Е.А. Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> .2020;35(3):47–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52 .

Pathomorphology of a new coronavirus infection COVID-19

Olga A. Lobanova, Daria S. Trusova, Ekaterina E. Rudenko, Dmitry D. Protsenko, Eugenia A. Kogan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
p. 2, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

On March 11, 2020, the World Health Organization declared COVID-19 a pandemic. Despite a large number of scientific publications concerning the clinical picture and treatment methods, data on structural changes of internal organs in COVID-19 is still insufficient. This review presents and analyzes several clinical cases published by research groups in various countries. COVID-19 infection is caused by a SARS-CoV-2 virus that binds to the angiotensin-converting enzyme 2 ACE2 receptor. Interaction with this receptor is the initial stage of pathogenesis. The morphological picture is similar to pneumonia caused by SARS-CoV and MERS-CoV: at the initial stage, a picture of shock lungs develops, later it ends in fibrosis and organizing

✉ Лобанова Ольга Андреевна, e-mail: lobanova.98@mail.ru.

pneumonia. One of the most severe complications is acute respiratory distress syndrome, which is observed in some clinical cases reviewed. In this article, we collected cases of clinical and morphological studies of patients with COVID-19, published in international peer-reviewed medical literature to date.

Keywords:	pathology, morphology, a new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Lobanova O.A., Trusova D.S., Rudenko E.E., Protsenko D.D., Kogan E.A. Pathomorphology of a new coronavirus infection COVID-19. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):47–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52 .

Введение

В конце 2019 г. в городе Ухань (Китай) появились больные пневмонией неизвестной этиологии. Спустя короткое время данная инфекция поразила не только жителей Китая, но и весь мир. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила это заболевание пандемией. Был выявлен вирусный агент – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2), а само заболевание получило название «коронавирусная инфекция 2019» (COronaVirus Disease 2019 – COVID-19). В настоящем обзоре мы обсуждаем вопросы патогенеза и морфологии этого заболевания.

Цель: изучить данные мировой литературы по патоморфологии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Вирусология

Coronaviridae – семейство РНК-содержащих вирусов, имеющих оболочку с выростами в виде булав – пепломеров, напоминающих своим видом солнечную корону, благодаря этому семейство получило свое название. Оно включает 6 родов, из которых заболевания у человека могут вызывать представители *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* и *Torovirus*. Впервые представитель данного семейства был выделен в 1965 г. от больного острым ринитом, а первая крупная вспышка была зарегистрирована в Китае в 2002–2003 гг. и была вызвана SARS-CoV. Следующими крупными очагами поражения в 2012–2013 гг. стали Саудовская Аравия и Европа, где коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus – MERS-CoV) стал причиной развития ближневосточного респираторного синдрома.

Коронавирусы обладают самыми крупными геномами среди всех известных РНК-содержащих вирусов. В их составе содержатся четыре основных белка: S – спайковый (образует пепломеры), E – оболочечный, M – мембранный, N – нуклеокапсидный. Они кодируются приблизительно одной третью всего генома. Несмотря на близкое родство данных вирусов, генетические отличия SARS-CoV-2 от SARS-CoV составляют 21%, а от MERS-CoV – 50% [1].

Генетически схожие коронавирусы были обнаружены у летучих мышей семейства *Rhinolophidae*. Есть мнение, что вирус, циркулирующий непосредственно в мышах, не может быть заразен для человека, если не пройдет рекомбинацию или мутацию в другом организме. Промежуточным хозяином для SARS-CoV были циветы, а для MERS-CoV – верблюды. Для SARS-CoV-2, вероятно, им стали панголины, так как циркулирующие в

их крови вирусы сходны с человеческими на 99%. Но ученые продолжают искать и другие возможные пути происхождения и распространения данного вируса [2].

Патогенез

Пути передачи SARS-CoV-2 являются воздушно-капельный, контактный и, согласно предположению некоторых ученых, фекально-оральный [3].

Точный механизм патогенеза данного вируса еще до конца не изучен, однако считается, что первоначальная репликация вируса происходит в эпителии верхних дыхательных путей с последующим размножением в нем и развитием виремии. На данном этапе заболевание протекает бессимптомно, но пациент уже становится заразным для окружающих. Для проникновения в клетки эпителия верхних дыхательных путей вирус использует рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) [2]. ACE2 – интегральный мембранный гликопротеин типа 1, который в наибольшей степени экспрессируется эпителиальными клетками легких, почек, кишечника и кровеносных сосудов. В норме ACE2 расщепляет ангиотензин-II и в меньшей степени ангиотензин-I на более мелкие пептиды: ангиотензин (1-7) и ангиотензин (1-9) соответственно [4]. Из-за распространенной экспрессии рецептора ACE2 в организме у некоторых пациентов может происходить поражение не только легких, но и печени, почек, сердца, кишечника, что может приводить к развитию полиорганной недостаточности. Также учеными была высказана теория о потенциальной тропности SARS-CoV-2 к тестикулярной ткани, что в результате может вызвать проблемы с фертильностью [2].

Белок S на поверхности вириона обеспечивает проникновение в клетку хозяина. Белок расщепляется на субъединицы S1 и S2. Субъединицы S1 высвобождаются при переходе к постфузионной конформации. Они содержат рецепторный связывающий домен, который непосредственно связывается с пептидазным доменом ACE2. Субъединицы S2 отвечают за слияние мембран. Трансмембранная протеаза серин 2 (TMPRSS2) протеаза ACE2, обеспечивает отщепление С-концевого сегмента рецептора ACE2, что усиливает S-белковый вирусный вход в клетку хозяина. Подобный механизм наблюдается у SARS-CoV [5]. Но SARS-CoV-2 имеет в 10–20 раз большее сродство к ACE2, чем к SARS-CoV. Рецепторы к ACE2 сосредоточены в специальной небольшой популяции альвеолоцитов II типа, которая также экспрессирует и многие другие гены, способствующие процессу вирусной инфекции. Вероятно, SARS-CoV-2 эволюционировал, чтобы захватить популяцию именно этих кле-

ток. Таргетинг альвеолоцитов II типа объясняет тяжелое повреждение альвеол и минимальные симптомы поражения верхних дыхательных путей при инфицировании SARS-CoV-2 [6].

Приблизительно с 3-го дня заражения вирус проникает в нижние дыхательные пути и запускает иммунный ответ через активацию ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) оболочечным белком E. Данный белок – важный компонент многих клеточных реакций, в частности, благодаря ему запускается выработка цитокинов и хе-

мокинов [7]. На выработку последних влияет и феномен антитело-зависимого усиления инфекции, суть которого состоит в усилении инфекционного процесса в присутствии специфических антител. Иммуноглобулины, связываясь с вирусными частицами, не только увеличивают их распространение по фагоцитирующим клеткам, но и блокируют развитие антивирусного ответа в них. В дальнейшем совокупность вышеизложенных механизмов может привести к развитию цитокинового шторма (рис. 1) [2].

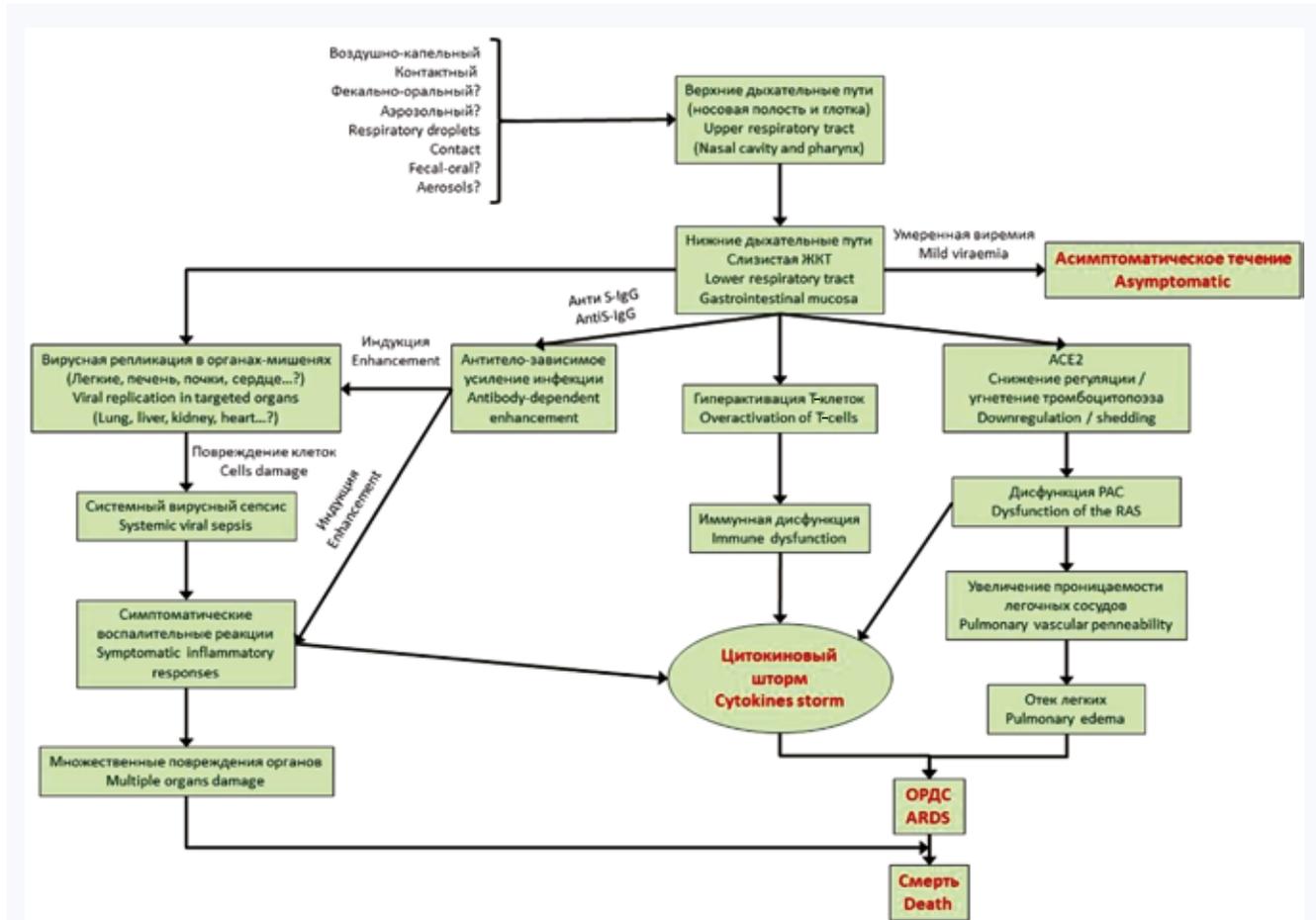


Рис. 1. Патогенез инфекции COVID-19. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, PAC – ренин-ангиотензиновая система. Красным цветом обозначены ключевые моменты патогенеза. Схема патогенеза инфекции COVID-19 предложена Y. Jin и соавт. [2]

Fig. 1. Pathogenesis of COVID-19 infection. ARDS – Automated Resources Directory Service. RAS – renin-angiotensin system. The key points of pathogenesis are indicated in red. The scheme of pathogenesis of COVID-19 infection was proposed by Jin Y. and his colleagues [2]

Рецепторная связь SARS-CoV-2 с альвеолоцитами II типа и эндотелиоцитами вызывает их массовую гибель [8]. Вследствие этого происходит образование гиалиновых мембран в межальвеолярном пространстве, усиление выработки провоспалительных факторов и развитие отека легких. На развитие отека легких также может влиять блокада рецепторов ACE2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как результат, к повышению проницаемости легочных сосудов [2].

При изучении вируса SARS-CoV были получены данные об альтернативных путях проникновения в клетки хозяина через рецепторы CD209L [9] и CD147 [10]. В связи с этим было решено изучить способность SARS-CoV-2 проникать в клетку через другие рецепторы. Ин-

формации о взаимодействии SARS-CoV-2 с CD209L на данный момент нет. Однако существует ряд исследований, показывающих, что взаимодействие с CD147 является альтернативным путем проникновения в клетку для SARS-CoV-2 [10]. К. Wang и соавт. доказали возможность взаимодействия между данным рецептором и белком S капсида вируса [12]. Рецептор CD147 (также известный как Basigin, или EMMPRIN) – трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. В человеческом организме он встречается в двух изоформах: BSG-1 (экспрессируется в сетчатке) и BSG-2 (широко экспрессируется по всему организму). Рецептор CD147 способен связываться с циклофилинами, кальгранулином В (S100A9) и тромбоцитарным гликопротеином VI; он участвует в транспорте питатель-

ных веществ, миграции воспалительных лейкоцитов и индукции матриксных металлопротеиназ. Некоторые исследования показали, что CD147 подавляет Т-клеточную рецепторзависимую активацию Т-клеток, а также принимает участие в развитии Т-клеток в тимусе. В соответствии со своей супрессивной ролью CD147 является маркером субпопуляции активированных регуляторных Т-клеток человека с высокой супрессивной активностью. Также он участвует в перемещении нейтрофилов к очагу повреждения [13]. Данный рецептор широко экспрессируется в организме: на эритроцитах, в воспаленных или опухолевых тканях и др. Он принимает участие в процессах опухолевого роста [14], в инвазии *Plasmodium falciparum* [15] и некоторых вирусов [10, 16]. В ряде исследований продемонстрирована его роль в развитии ревматоидного артрита, инфаркта миокарда, рассеянного склероза и фиброза почек [12, 17, 18]. В некоторых работах показано увеличение экспрессии CD147 у больных сахарным диабетом и бронхиальной астмой [19], что напрямую может влиять на развитие осложнений у пациентов с данными заболеваниями.

Клиническая картина

Наиболее частыми симптомами инфекции являются повышение температуры тела, сухой кашель или с небольшим количеством мокроты, одышка, слабость, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке [3]. Типичная рентгенологическая картина легких на компьютерной томографии (КТ) при пневмонии, вызванной COVID-19, представляет зоны матового стекла [20].

Клиническая классификация включает 4 формы в зависимости от тяжести состояния пациента и его симптомов. При легкой форме имеются умеренные клинические симптомы, а при визуализации нет признаков пневмонии. Для среднетяжелой формы характерно развитие пневмонии. Тяжелая форма проявляется пневмонией, к которой присоединяются признаки дыхательной недостаточности. При крайне тяжелой форме наблюдается критическое состояние больного, развиваются такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), присоединение вторичной бактериальной инфекции, которая может вызвать сепсис и септический шок, полиорганная недостаточность, острая дыхательная недостаточность [3].

Морфологическая картина

Структурные изменения при COVID-19 сложны и пока недостаточно изучены вследствие того, что требуется соблюдение множества условий для исследования аутопсийного материала: помещения для вскрытия должны находиться под отрицательным атмосферным давлением в окружающих зонах, воздух не должен возвращаться во внутреннее пространство здания, а может выходить только вдали от мест скопления людей или систем забора воздуха и многие другие условия. Однако китайские ученые разработали и применили новый метод малоинвазивного посмертного исследования легких, сердца и некоторых других органов при помощи чрескожной пункции с дальнейшим гистологическим исследованием полученного образца ткани [21]. Благодаря таким технологиям мы располагаем некоторыми данными вскрытий, которые позволили нам сделать вывод о том, что картина легких в этот период соответствует тяжелому острому респираторному синдрому, в течение которо-

го различают экссудативную и продуктивную стадии. В экссудативной стадии наблюдается картина шоковых легких: масса легких увеличена, они плотной консистенции, на разрезах безвоздушные, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани легких. Поверхность плевры темно-вишневого цвета, «лакового» вида. При гистологическом исследовании в этой стадии преобладают признаки диффузного альвеолярного повреждения: внутриальвеолярный отек, очаговые кровоизлияния, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры альвеолярных ходов и альвеол, десквамированные пласты уродливых, иногда многоядерных клеток альвеолярного эпителия. В полостях альвеол можно обнаружить скопления фибрина, эритроцитов, лимфоцитов, а в клетках эпителия трахеи и бронхов – вирусные частицы [3]. Х.Н. Yao и соавт. упоминают о скоплении нейтрофилов и эозинофилов в альвеолах. Они считают, что в зависимости от концентрации эозинофилов в крови больного можно судить о дальнейшем течении заболевания. У пациентов без осложнений пневмонии наблюдалось гораздо более раннее постоянное снижение доли эозинофилов в периферической крови по сравнению с пациентами с тяжелыми проявлениями пневмонии и осложнениями. У исследуемых больных в анамнезе не было бронхиальной астмы [21]. Примерно на 7-е сут заболевания наступает продуктивная стадия. В это время можно наблюдать единичные гиалиновые мембраны, фибрин и скопление сидерофагов в просветах альвеол, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, плоскоклеточную метаплазию альвеолярного эпителия II типа, ателектазы [3].

Рядом исследователей в экссудативной стадии в миокарде отмечается гипертрофия и частичная дегенерация кардиомиоцитов, некроз, легкая интерстициальная гиперемия, отек, небольшое количество лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, а в печени – дегенерация гепатоцитов и очаговый некроз. Но при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях, а также при исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в этих тканях не обнаружено вирусных включений SARS-CoV-2 [21].

Клинический случай 1

Мужчина, 50 лет. Госпитализирован в клинику на 8-й день после появления лихорадки, кашля, одышки. Рентген показал тени в обоих легких. После начала противовирусной терапии, несмотря на снижение температуры, оставались одышка и кашель. Анализ на коронавирус из носоглотки оказался положительным. Повторный рентген показал увеличение очагов инфильтрата. Больной неоднократно отказывался от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ссылаясь на клаустрофобию, в связи с чем получал кислород через назальную канюлю, но для обеспечения жизнедеятельности этого было недостаточно. Больной умер на 14-й день от начала заболевания.

Материалы биопсии были взяты из легких, печени и сердечной мышцы. При гистологическом исследовании ткани легких была выявлена десквамация пневмоцитов, альвеолярный отек и гиалиновые мембраны. Вирусные включения не обнаружены. В печени была умеренная дольковая и портальная активность, стеатоз. В сердце обнаружен интерстициальный мононуклеарный инфильтрат в миокарде, других значимых повреждений тканей сердца не выявлено [20].

Клинический случай 2

Мужчина, 77 лет. В анамнезе ожирение 1-й степени, артериальная гипертензия. В течение 6 дней наблюдались слабость, лихорадка и одышка. На машине скорой помощи был доставлен в больницу, где вскоре скончался. Посмертно был взят анализ на COVID-19 из носоглотки и мазок из паренхимы легких при вскрытии, оба дали положительный результат.

При гистологическом исследовании ткани легких обнаружен ОРДС в экссудативной фазе: диффузная альвеолярная деструкция, гиалиновые мембраны, интерстициальный отек, тромбы в небольших ветвях легочной артерии. В бронхах был хронический бронхит: отек, утолщение и лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, хроническое интерстициальное воспаление [22].

Клинический случай 3

Мужчина, 42 года. В анамнезе мышечная дистрофия, ожирение 1-й степени. За 2 дня до смерти пациент чувствовал боли в животе. Ранее в анамнезе имелось несколько эпизодов кишечной непроходимости, которые были вылечены консервативно. Анализ на коронавирус из носоглотки оказался положительным. Проведя несколько часов в больнице, пациент скончался.

Посмертный двухсторонний мазок из паренхимы легких был отрицательным. Основных возбудителей респираторных заболеваний также не обнаружено. Из мазка паренхимы легких удалось высеять нетоксигенную *Escherichia coli*, *Candida tropicalis* и *Proteus mirabilis*, что может навести на мысль об аспирационном характере пневмонии. При вскрытии паренхимы легких имела пятнистый красно-коричневый цвет, а нижние доли обоих легких были темно-красными. Также обнаружены цирроз печени с гинекомастией и атрофией яичек, коронарный атеросклероз.

При гистологическом исследовании ткани легких выявлены очаги острой бронхопневмонии с редкими аспирационными частицами, которые включали растительную пищу, бактерии, плоскоклеточный эпителий. Перибронхиоларные воздушные пространства заполнены нейтрофилами и гистиоцитами, наблюдалась диффузная альвеолярная деструкция. При гистологическом исследовании ткани сердца не выявлено признаков миокардита. Результаты вскрытия показали, что в легких была аспирационная пневмония, а причиной смерти стало осложнение цирроза печени [22].

Клинический случай 4

Женщина, 83 года. В анамнезе артериальная гипертензия в течение 30 лет, сахарный диабет 2-го типа, аденокарцинома средней доли правого легкого, по поводу

которой была сделана текущая операция. На 4-й день в послеоперационном периоде развилась картина вирусной пневмонии. Анализ на коронавирус из носоглотки был положительным. Несмотря на противовирусное лечение, пациентка скончалась.

При гистологическом исследовании ткани легких вдали от опухоли было выявлено повреждение альвеол, отек и белковый экссудат. Также отмечены рассеянные крупные белковые глобулы. В воздушных пространствах наблюдались очаговые скопления фибрина и смешанный инфильтрат, состоящий из мононуклеарных воспалительных и многоядерных гигантских клеток. Существенной нейтрофильной инфильтрации в ткани легких не выявлено. Отмечалась выраженная гиперплазия пневмоцитов и интерстициальной ткани, свидетельствующая о продолжающемся репаративном процессе. В некоторых клетках были обнаружены вирусные включения [23].

Клинический случай 5

Мужчина, 73 года. В анамнезе управляемая артериальная гипертензия в течение 20 лет, аденокарцинома нижней доли правого легкого, по поводу которой была сделана текущая операция. На 9-й день после операции по поводу рака легкого развилась картина вирусной пневмонии. Анализ на коронавирус из носоглотки оказался положительным. Пациент прошел курс лечения от новой коронавирусной пневмонии, выздоровел и был выписан на 20-е сут.

Было проведено гистологическое исследование ткани резецированной доли легкого, не затронутой опухолем процессом. В паренхиме легкого был обнаружен белковый и фибриновый экссудат. Наблюдалось диффузное утолщение стенок альвеол, состоящее из пролиферирующих интерстициальных фибробластов и гиперплазии пневмоцитов II типа. В альвеолах обнаружена фибробластная пробка и многоядерные гигантские клетки [23].

Заключение

Одним из самых частых осложнений COVID-19 является ОРДС, который стал причиной смерти в двух клинических случаях из пяти рассмотренных. Несмотря на большую распространенность новой коронавирусной инфекции и высокий уровень смертности от нее, на данном этапе в научных публикациях содержится мало информации о патогенезе и морфологических изменениях при COVID-19. Сложность проведения вскрытий и изучения послеоперационного материала объясняется необходимостью соблюдения множества условий для предотвращения заражения. Для более точного понимания патогенеза и морфологической картины необходимы дальнейшие исследования.

Литература / References

1. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;1684–1182(20):30082–30087. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
2. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.
3. Ковалев А.В., Франк Г.А., Минаева П.В., Тучик Е.С. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): Временные методические рекомендации. М.; 2020:85. Kovalev A.V., Frank G.A., Minaeva P.V., Tuchik E.S. Study of deceased persons with suspected coronavirus infection (COVID-19): Temporary methodical guidelines. Moscow; 2020:85 (In Russ.). http://www.rc-sme.ru/files/Finish_MR_COVID-19_RCSME_08_04_2020.pdf (24.05.2020).
4. Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108132. DOI: 10.1016/j.diabetes.2020.108132.
5. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
6. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.

7. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *The Journal of Pathology*. 2015;235(2):185–195. DOI: 10.1002/path.4454.
8. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur.Respir. J.* 2020;55(4):2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.
9. Jeffers S.A., Tusell S.M., Gillim-Ross L., Hemmila E.M., Achenbach J.E., Babcock G.J. et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(44):15748–15753. DOI: 10.1073/pnas.0403812101.
10. Chen Z., Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J. et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Dis.* 2005;191(5):755–760. DOI: 10.1086/427811.
11. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Q., Zhang Z., Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
12. Kato N., Kosugi T., Sato W., Ishimoto T., Kojima H., Sato Y. et al. Basigin/CD147 promotes renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *The Am. J. Pathol.* 2011;178(2):572–579. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.009.
13. Muramatsu T. Basigin(CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *J. Biochem.* 2015;159(5):481–490. DOI: 10.1093/jb/mvv127.
14. Lu M., Wu J., Hao Z.-W., Shang Y.-K., Xu J., Nan G. et al. Basolateral CD147 induces hepatocyte polarity loss by E-cadherin ubiquitination and degradation in hepatocellular carcinoma progress. *Hepatology*. 2018;68(1):317–332. DOI: 10.1002/hep.29798.
15. Zhang M.-Y., Zhang Y., Wu X.-D., Zhang K., Lin P., Bian H.-J. et al. Disrupting CD147-RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Blood*. 2018;131(10):1111–1121. DOI: 10.1182/blood-2017-08-802918.
16. Pushkarsky T., Zybarth G., Dubrovsky L., Yurchenko V., Tang H., Guo H. et al. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(11):6360–6365. DOI: 10.1073/pnas.111583198.
17. Yurchenko V., Constant S., Eisenmesser E., Bukrinsky M. Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;160(3):305–317. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04115.x.
18. Muramatsu T. Basigin: A multifunctional membrane protein with an emerging role in infections by malaria parasites. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2012;16(10):999–1011. DOI: 10.1517/14728222.2012.711818.
19. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev. Rep.* 2020;16(3):434–440. DOI: 10.1007/s12015-020-09976-7.
20. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
21. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chinese Journal of Pathology*. 2020;49(5):411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
22. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020;153(6):725–733. DOI: 10.1093/AJCP/AQAA062.
23. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2020;15(5):700–704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

Информация о вкладе авторов

Лобанова О.А., Трусова Д.С., Проценко Д.Д. – сбор и обработка материала.

Лобанова О.А., Трусова Д.С. – написание текста.

Руденко Е.Е., Коган Е.А. – редакционная и научная правка.

Сведения об авторах

Лобанова Ольга Андреевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-6813-3374.

E-mail: lobanova.98@mail.ru.

Трусова Дарья Сергеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-9062-8031.

E-mail: trusov98@yandex.ru.

Руденко Екатерина Евгеньевна, ассистент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, врач-патологоанатом, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-0000-1439.

E-mail: redikor2@yandex.ru.

Проценко Дмитрий Дмитриевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-5851-2768.

E-mail: chief@medprint.ru.

Коган Евгения Алтаровна, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, врач-патологоанатом, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-1107-3753.

E-mail: koganevg@gmail.ru.

 Лобанова Ольга Андреевна, e-mail: lobanova.98@mail.ru.

Поступила 02.06.2020

Information on author contributions

Lobanova O.A., Trusova D.S., and Protsenko D.D. – data search and processing.

Lobanova O.A. and Trusova D.S. – writing a text.

Rudenko E.E. and Kogan E.A. – editorial and scientific editing.

Information about the authors

Olga A. Lobanova, 4th year student, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0002-6813-3374.

E-mail: lobanova.98@mail.ru.

Daria S. Trusova, 4th year student, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0002-9062-8031.

E-mail: trusov98@yandex.ru.

Ekaterina E. Rudenko, Assistant Professor, Pathologist, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0002-0000-1439.

E-mail: redikor2@yandex.ru.

Dmitry D. Protsenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0002-5851-2768.

E-mail: chief@medprint.ru.

Eugenia A. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Professor, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0002-1107-3753.

E-mail: koganevg@gmail.ru.

 Olga A. Lobanova, e-mail: lobanova.98@mail.ru.

Received June 02, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-53-58>
УДК 616.8-001.83-036.8:616.12-007.21]-053.3

Особенности течения восстановительного периода гипоксического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца

В.А. Желев, А.С. Погудина, Е.В. Михалев, А.О. Огороков, Т.С. Кривоногова, Т.А. Нагаева, Д.А. Пономарева

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: изучить особенности течения восстановительного периода гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей первого года жизни при врожденных пороках сердца (ВПС).

Материал и методы. Обследованы 80 детей, рожденных доношенными и недоношенными, со сроком гестации 35–37 нед., с гипоксическим поражением ЦНС. Основную группу составили 50 детей с ВПС (дефекты межжелудочковой ДМЖП и межпредсердной перегородки ДМПП, открытый артериальный проток ОАП), группу сравнения – 30 детей без ВПС. Всем детям проведена комплексная оценка состояния здоровья, стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) и нейросонография (НСГ) в 5–7 дней, 1, 3 и 6 мес. Биохимический анализ крови включал определение нейроспецифической енолазы (NSE), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ). В контрольную группу вошли 20 доношенных новорожденных без ВПС и поражений ЦНС.

Результаты. Основными проявлениями у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС были синдром угнетения, возбуждения, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В возрасте 6 мес. у 35% детей данной группы сохранялась задержка показателей моторного развития. Высокий уровень NSE у новорожденных с сочетанными септальными пороками сердца ассоциировался со снижением количественных показателей психомоторного развития ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Дети с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС на первом году жизни чаще ($p < 0,05$) имели дефицит массы и роста. Снижение уровня резистентности на первом году жизни наблюдалось у 40% детей основной группы, что было статистически значимо по сравнению с детьми без ВПС ($p < 0,001$). У новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС в возрасте 5–7 дней наблюдалось снижение активности α -ГФДГ и СДГ, в возрасте 1 и 6 мес. низкая активность сохранялась в отношении СДГ, при нормальной активности ферментов у детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Выводы. У детей с ВПС имелись особенности клинического течения перинатального поражения ЦНС в остром и восстановительном периодах, замедление темпов физического и нервно-психического развития, снижение уровня резистентности и нарушения функционального состояния организма. Снижение активности СДГ и α -ГФДГ у детей с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС свидетельствует о нарушениях клеточной биоэнергетики, приводит к несостоятельности ответа на воздействие внешних факторов.

Ключевые слова:	гипоксическое перинатальное поражение, врожденный порок сердца, дети, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от законных представителей каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5529/1 от 25.09.2017 г.).

Для цитирования:

Желев В.А., Погудина А.С., Михалев Е.В., Окорокров А.О., Кривоногова Т.С., Нагаева Т.А., Пономарева Д.А. Особенности течения восстановительного периода гипоксического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3):53–58. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-53-58>.

Features of the recovery period of hypoxic lesion to the central nervous system in children of the first year of life with congenital heart disease

Victor A. Zhelev, Anna S. Pogudina, Evgeny V. Mikhalev,
Alexander O. Okorokov, Tatyana S. Krivonogova, Tatyana A. Nagaeva,
Daria A. Ponomareva

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the features of recovery period of hypoxic lesion to the central nervous system (CNS) in children of the first year of life in the presence of congenital heart disease (CHD).

Material and Methods. The study involved 80 children born full-term and premature with gestational status of 35–37 weeks with hypoxic damage to the CNS. The main observation group comprised 50 children with CHD (interventricular and atrial septal defects, open ductus arteriosus). All children underwent a comprehensive health assessment, standard echocardiography, and neurosonography at ages of five to seven days and one, three, and six months. Biochemical analysis included assessment of serum neurospecific enolase (NSE), succinate dehydrogenase (SDG), and α -glycerophosphate dehydrogenase (α -GPDH). The control group included 20 full-term newborns without CHD and CNS lesions.

Results. The main manifestations in newborns with CHD and hypoxic damage to the CNS were the suppression syndrome, agitation, and hypertension-hydrocephalic syndrome. At the age of six months, a delay in motor development indicators persisted in 35% of children in the main group. The high NSE level in newborns with concomitant septal heart defects was associated with a decrease in the quantitative indicators of neuropsychic development ($g = -0.6$, $p < 0.05$). The children with CHD and hypoxic damage to the CNS in the first year of life were significantly more often ($p < 0.05$) deficient in weight and height. A decrease in the resistance level in the first year of life was observed in 40% of children from the main group, which significantly differed compared with group of children without CHD ($p < 0.001$). The newborns with hypoxic CNS and CHD lesions had a decrease in the activity of α -GPDH and SDG at the age of five to seven days; the low activity of SDG persisted at the ages of one and six months; the enzyme activity in children of the comparison group was normal ($p < 0.05$).

Conclusion. Children with CHD had the features of clinical course of perinatal damage to the CNS in the acute and recovery periods, a slowdown in the rate of physical and neuropsychic development, a decrease in the resistance level, and impaired functional state of the body. The decreases in the activities of SDG and α -GPDH in children with hypoxic lesions to the CNS in the presence of CHD implied the disturbances in cellular bioenergetics and resulted in inadequate response to external factors.

Keywords: hypoxic perinatal lesion, congenital heart disease, children, succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University (protocol No. 5529/1 from 25.09.2017).

For citation: Zhelev V.A., Pogudina A.S., Mikhalev E.V., Okorokov A.O., Krivonogova T.S., Nagaeva T.A., Ponomareva D.A. Features of the recovery period of hypoxic lesion to the central nervous system in children of the first year of life with congenital heart disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):53–58. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-53-58>.

Введение

В структуре врожденных аномалий развития пороки сердца занимают первые позиции и выявляются у 8 из 1000 новорожденных. Наиболее распространенными врожденными пороками сердца (ВПС) являются септальные дефекты и открытый артериальный проток (ОАП), которые при наличии небольших размеров и незначительных нарушениях гемодинамики требуют амбулаторного ведения или отсроченного оперативного вмешательства [1–3]. В литературе имеются единичные указания на нарушения метаболических процессов в миокарде при пороках сердца такого типа [4].

В настоящее время хорошо изучена роль перинатальных повреждений центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза в формировании неврологической патологии и развитии дезадаптации [5, 6]. В условиях перинатальной гипоксии нарушается генетическая программа развития всех функциональных систем организма плода, что затрудняет постнатальную адаптацию и программирует риск неблагоприятных последствий [5, 7]. Вместе с тем актуальной медико-социальной задачей остается изучение роли некритических ВПС у детей первого года жизни на течение восстановительного периода гипоксического поражения ЦНС.

Цель исследования: изучить особенности течения восстановительного периода гипоксического поражения ЦНС у детей первого года жизни при ВПС.

Материал и методы

В исследование включены 80 детей, рожденных доношенными и недоношенными, со сроком гестации более 35 нед., с гипоксическим поражением ЦНС. Основную группу наблюдения составили 50 детей с ВПС (дефекты межпредсердной перегородки – ДМПП, межжелудочковой перегородки – ДМЖП, ОАП), которые не имели показаний для оперативной коррекции. Группу сравнения составили 30 детей с поражением ЦНС гипоксического генеза без ВПС. Группы наблюдения были сопоставимы по полу, срокам гестации и степени тяжести поражения ЦНС при рождении. В контрольную группу вошли 20 доношенных новорожденных с I–II группой здоровья.

Комплексная оценка состояния здоровья детей, включающая определение физического, нервно-психического развития (НПР), функционального состояния и уровня резистентности (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 514 от 10.08.2017) проведена на 5–7-й день жизни, а также в возрасте 1, 3 и 6 мес. Исследование двигательных, речевых и психических функций НПР проводилось по методу Л.Т. Журбы (1999). В качестве маркера нейронального повреждения оценивалось содержание нейроспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (CanAg, Канада). Определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы в лейкоцитах проводилось по стандартному методу Нарциссова, Goldberg и Varka в модификации 1996 г. Забор венозной крови для исследований в объеме 3 мл производился на 5–7-й день после рождения и в возрасте 1 и 6 мес.

Всем новорожденным была выполнена стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) и нейросонография (НСГ) с контролем в динамике в 3 и 6 мес. Критерием включения в основную группу являлось наличие на ЭхоКГ вторичных ДМПП, ДМЖП, ОАП. У всех детей с ВПС отсутствовали

показания для хирургической коррекции в течение первого года жизни.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программы STATISTICA 8,0 for Windows. Для количественных показателей рассчитывалось среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана и квартили Me [25; 75]. Для качественных признаков – абсолютные и относительные (v %) частоты. Проверка на нормальность распределения признака определялась с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В случае нормального закона распределения для проверки значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовался t -критерий Стьюдента; критерий Манна – Уитни применялся в случае неизвестного закона распределения. Для проверки значимости различия качественных данных использован критерий χ -квадрат (или точный критерий Фишера в тех случаях, когда χ -квадрат провести невозможно). Оценка динамики показателей проводилась по непараметрическому критерию Вилкоксона. Статистическая значимость различий между группами в двух независимых выборках определялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни с использованием поправки Бонферрони. Разница значений считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования показано, что на 5–7-й день жизни у 42 (84%) новорожденных основной группы (32 доношенных и 10 недоношенных) диагностировано гипоксически-ишемическое поражение ЦНС средней или тяжелой степени, у 8 (16%) детей (6 доношенных и 2 недоношенных) отмечался гипоксически-геморрагический характер поражения ЦНС. В группе сравнения у 24 (80%) новорожденных (16 доношенных и 8 недоношенных) выявлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС средней или тяжелой степени, у 6 (20%) детей (2 доношенных и 4 недоношенных) – гипоксически-геморрагический характер поражения ЦНС.

В основной группе по данным ЭхоКГ у 18 (36%) новорожденных диагностированы ДМЖП, у 8 (16%) новорожденных – ДМПП, у 16% детей – сочетанные септальные пороки. ОАП выявлен у 14 (28%) детей со сроком гестации 35–37 нед., ОАП в сочетании с ДМЖП – у 2 детей. Симптомы недостаточности кровообращения 1-й степени, функциональный класс I диагностированы у 14% детей.

Анализ клинической симптоматики новорожденных основной группы показал, что на 5–7-й день жизни основными проявлениями гипоксического поражения ЦНС были синдром возбуждения, угнетения и гипертензионно-гидроцефальный синдром. В этой группе детей синдром возбуждения выявлялся у 42,1% доношенных и 37,4% недоношенных новорожденных. Показано, что у недоношенных новорожденных с ВПС данный синдром встречался чаще, чем у недоношенных новорожденных группы сравнения ($p < 0,05$).

Синдром угнетения отмечался более чем у половины новорожденных основной группы, без отличий в зависимости от срока гестации. Гипертензионно-гидроцефальный синдром чаще ($p < 0,05$) встречался у доношенных детей основной группы (21%) по сравнению с недоношенными новорожденными этой группы (8,3%). Судорожный синдром выявлен у 1 доношенного новорожденного

из первой группы. У новорожденных без ВПС гипертензионный синдром регистрировался реже (5,5% случаев).

При динамическом наблюдении в возрасте 1 мес. у детей основной группы отмечалось незначительное уменьшение количества детей с синдромом угнетения по сравнению с ранним неонатальным периодом ($p > 0,05$). В возрасте 3 мес. у 33% детей с ВПС не выявлялись симптомы поражения ЦНС. Частота встречаемости гипертензионного синдрома уменьшилась до 8,3%, синдром двигательных нарушений сохранялся у 56% детей. В возрасте 6 мес. у 47,2% детей основной группы неврологической симптоматики не обнаружено, однако у 2,8% детей отмечалась внутрочерепная гипертензия, у 35% детей – задержка показателей моторного развития, у 12,3% детей – синдром гипервозбудимости. В то же время в группе детей без ВПС задержка моторного развития диагностировалась только у 10% детей, что было значительно реже по сравнению с детьми с ВПС ($p < 0,001$).

Оценка физического развития показала, что дети с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС на первом году жизни чаще ($p < 0,05$) имели отклонения (дефицит массы и роста) по сравнению с детьми без ВПС.

Анализ НПР детей основной группы выявил, что в неонатальном периоде наиболее низкие показатели уровня психомоторного развития – 13,4 [12,9; 13,9] баллов отмечались у детей с сочетанными септальными пороками и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. Динамическая оценка НПР данных детей в первом полугодии позволила установить, что уровень развития отстает от показателей детей контрольной группы – 19,8 [19,4; 20,1] против 30,4 [29,1; 30,6] баллов. Нарушения представлены гипо- или гипертонусом, отклонениями сенсорно-моторного поведения, несимметричностью рефлексов. Изучение НПР детей с гипоксическим поражением ЦНС на протяжении первого года жизни показало снижение показателей двигательных, речевых и психических функций.

Степень резистентности организма определялась по частоте острых респираторных заболеваний, перенесенных ребенком в первые 6 мес. жизни. Снижение уровня резистентности (индекс острой заболеваемости более 0,33) регистрировалось у 40% детей основной группы, преимущественно у пациентов с сочетанными септальными пороками. В группе сравнения снижение резистентности отмечалось у 21% детей, что имело статистически значимые отличия по сравнению с пациентами основной группы ($p < 0,001$).

При проведении НСГ у всех новорожденных основной группы на 5–7-е сут после рождения обнаружена дилатация боковых желудочков головного мозга и перивентрикулярный отек. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I–II степени выявлялись у 37,5% новорожденных со сроком гестации менее 35–37 нед., что было чаще в сопоставлении с детьми группы сравнения ($p < 0,05$). В динамике в возрасте 1 мес. патологические изменения на НСГ регистрировались у 68% детей основной группы, а в возрасте 6 мес. – у 50% детей данной группы, что было значительно чаще по сравнению с детьми без ВПС ($p < 0,05$).

Одним из биохимических маркеров степени нейронального повреждения у новорожденных является нейроспецифическая енолаза, показывающая, по мнению ряда авторов, и высокую прогностическую значимость в оценке тяжести последствий поражений ЦНС [7, 8]. В раннем неонатальном периоде у всех детей групп на-

блюдения содержание NSE в сыворотке крови было выше, чем у новорожденных группы контроля. В первую неделю жизни максимально высокий уровень содержания NSE определялся у новорожденных с ОАП ($26,2 \pm 0,1$ мкг/л) и сочетанными септальными пороками ($25,2 \pm 0,03$ мкг/л), со статистически значимым отличием от показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

В группе сравнения максимальное содержание NSE достигало $23,1 \pm 0,07$ мкг/л у недоношенных новорожденных с отличием от показателей контрольной группы ($p < 0,01$). К окончанию периода новорожденности в группах наблюдения отмечено снижение уровня NSE в сыворотке крови по сравнению с ранним неонатальным периодом ($p < 0,05$). Однако у детей с перинатальным поражением ЦНС и сочетанными ВПС в возрасте 1 мес. сохранялась высокая концентрация NSE до $25,2 \pm 0,03$ мкг/л. В возрасте 6 мес. уровень NSE снизился до $9,58 \pm 0,45$ и $6,11 \pm 0,65$ мкг/л у детей основной группы и группы сравнения соответственно. В контрольной группе данный показатель составлял $4,85 \pm 0,37$ мкг/л со значительной разницей по сравнению с группой детей с гипоксическим поражением ЦНС.

Корреляционный анализ показал, что у новорожденных с ВПС при увеличении степени ВЖК повышался уровень NSE в раннем неонатальном периоде ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Высокий уровень NSE у новорожденных с сочетанными септальными пороками сердца ассоциировался со снижением количественных показателей НПР ($r = -0,6$; $p < 0,05$).

В проведенном исследовании лабораторными критериями оценки функционального состояния организма явилось определение активности сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы. Показатели активности окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных на 5–7-й день жизни и в возрасте 1 мес. представлены в таблицах 1, 2. Минимальная активность митохондриальных ферментов в возрасте 5–7 дней и 1 мес. наблюдалась у новорожденных основной группы с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС. Активность СДГ в данной группе была в 1,4 раза ниже ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Ранее рядом авторов доказано, что митохондриальные дисфункции являются наиболее тяжелой и резистентной к терапии формой нарушения энергообмена у новорожденных [9].

При динамическом исследовании в возрасте 6 мес. у детей основной группы сохранялось значимое снижение активности фермента СДГ до $5,6 \pm 0,03$ усл. ед. по сравнению с детьми группы контроля, в которой активность данного фермента была $6,2 \pm 0,1$ усл. ед. ($p < 0,05$). У детей из группы сравнения показатели активности СДГ и α -ГФДГ не отличались от аналогичных данных контрольной группы. Корреляционный анализ показал прямую зависимость активности СДГ и α -ГФДГ и степени тяжести поражения ЦНС у детей с гипоксическим поражением ЦНС в сочетании с ВПС ($r = +0,5$; $p < 0,005$).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что у детей с ВПС имеются особенности клинического течения перинатального поражения ЦНС в остром и восстановительном периодах. Высокое содержание NSE в сыворотке крови детей характеризует тяжелую степень гипоксического поражения ЦНС и определяет задержку НПР в последующем.

Таблица 1. Характеристика активности ферментов у детей групп наблюдения в возрасте 5–7 дней ($M \pm m$)**Table 1.** Characteristics of enzyme activities in children of observation groups at the age of five to seven days ($M \pm m$)

Показатели, (усл. ед.) Indicators (conv. units)	Основная группа ($n = 50$) Main group ($n = 50$)				Группа сравнения ($n = 30$) Comparison group ($n = 30$)				Группа контроля ($n = 20$) Control group ($n = 20$)
	Доношенные Full-term		Недоношенные Premature		Доношенные Full-term		Недоношенные Premature		
Степень церебральной ишемии Degree of cerebral ischemia	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	
СДГ SDG	4,2 ± 0,2**	4,1 ± 0,1**	4,28 ± 0,08*	4,13 ± 0,02*	4,7 ± 0,08*	4,64 ± 0,1*	4,57 ± 0,05*	4,5 ± 0,07*	6,17 ± 0,03
α-ГФДГ α-GPDH	2,26 ± 0,06**	2,15 ± 0,08**	2,38 ± 0,09*	2,16 ± 0,1*	2,88 ± 0,07	2,6 ± 0,04	2,69 ± 0,07	2,59 ± 0,02	3,24 ± 0,01

Примечание: СДГ – сукцинатдегидрогеназа; α-ГФДГ – глицерофосфатдегидрогеназа; сред. – средняя; тяж. – тяжелая; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ достигнутый уровень значимости различий в сравнении с контролем.

Note: SDG – succinate dehydrogenase; α-GPDH – α-glycerophosphate dehydrogenase; mod. – moderate; sev. – severe; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ – level of significance of differences in comparison with control.

Таблица 2. Характеристика активности ферментов у детей групп наблюдения в возрасте 1 месяц ($M \pm m$)**Table 2.** Characteristics of enzyme activities in children of observation groups at the age of one month ($M \pm m$)

Показатели, (усл. ед.) Indicators (conv. units)	Основная группа ($n = 50$) Main group ($n = 50$)				Группа сравнения ($n = 30$) Comparison group ($n = 30$)				Группа контроля ($n = 20$) Control group ($n = 20$)
	Доношенные Full-term		Недоношенные Premature		Доношенные Full-term		Недоношенные Premature		
Степень церебральной ишемии Degree of cerebral ischemia	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	Сред. Mod.	Тяж. Sev.	
СДГ SDG	4,73 ± 0,18*	4,7 ± 0,2*	4,98 ± 0,19*	4,86 ± 0,16*	5,66 ± 0,13	5,6 ± 0,09	5,47 ± 0,1	5,55 ± 0,18	5,79 ± 0,19
α ГФДГ αGPDH	3,08 ± 0,08	3,0 ± 0,1	3,17 ± 0,13	3,11 ± 0,09	3,27 ± 0,1	3,24 ± 0,09	3,23 ± 0,07	3,16 ± 0,1	3,1 ± 0,10

Примечание: СДГ – сукцинатдегидрогеназа; α-ГФДГ – глицерофосфатдегидрогеназа; сред. – средняя; тяж. – тяжелая; * – $p < 0,05$ достигнутый уровень значимости различий в сравнении с контролем.

Note: SDG – succinate dehydrogenase; α-GPDH – α-glycerophosphate dehydrogenase; mod. – moderate; sev. – severe; * – $p < 0.05$ – level of significance of differences in comparison with control.

Комплексная оценка состояния здоровья у детей с перинатальной патологией ЦНС гипоксического генеза на фоне ВПС позволила выявить замедление темпов физического и нервно-психического развития на первом году жизни. У детей данной группы чаще регистрируется снижение уровня резистентности организма и нарушения функционального состояния по сравнению с детьми с поражением ЦНС без ВПС и контрольной группой. До 6-месячного возраста у детей с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС фиксируется снижение активности

окислительно-восстановительных ферментов в лейкоцитах, что свидетельствует о нарушениях клеточной биоэнергетики и приводит к несостоятельности ответа организма на воздействие внешних факторов. Показано, что у детей основной группы наиболее часто отмечаются респираторные заболевания в первое полугодие жизни. Полученные данные позволяют обосновать необходимость разработки комплексных подходов к проведению реабилитационных мероприятий данной категории детей.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., Иванова Ю.Е. Хирургическая помощь при врожденных пороках сердца и сосудов в Российской Федерации (2005–2015 гг.). *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2016;17(6):34–41.
2. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Hanley F.L., Kirklin J.K. *Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery*; 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:2256.
3. Shuler C.O., Black G.B., Jerrell J.M. Population-based treated prevalence of congenital heart disease in a pediatric cohort. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34(3):606–611. DOI: 10.1007/s00246-012-0505-3.
4. Нечкина И.В., Ковалев И.А., Соколов А.А., Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Варваренко В.И. и др. Биохимические маркеры повреждения миокарда до и после эндоваскулярной и хирургической коррекции септальных дефектов сердца у детей. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(2):48–52.
5. Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(5):440–451. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1618.
6. Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И., Белоусова М.В., Уткузова М.А., Гамова Р.Г. и др. Роль перинатальных поврежденных нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(2):65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).65–70.
7. Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., Ковальчук-Ковалевская О.В., Арутюнян А.В., Евсюкова И.И. Содержание нейрон-специфической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):29–36. DOI: 10.17816/JOWD68129-36.
8. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология*. 2017;1:47–57.
9. Семенова Г.Ф., Бомбардинова Е.П., Измайлова Т.Д., Самохина И.В., Курбатова О.В., Мирожкина Л.В. и др. Обоснование и эффективность энерготропной терапии у новорожденных с церебральной ишемией. *Российский биомедицинский журнал*. Medline.ru. 2013;14(3):633–646.

References

1. Bockeria L.A., Gudkova R.G., Ivanova E.Yu. Surgical treatment of congenital heart and vessels diseases in Russian Federation (2005–2015). *Bull. of BCCVS for Cardiovascular Surgery "Cardiovascular diseases"*. 2016;6:34–41 (In Russ.).
2. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Hanley F.L., Kirklin J.K. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery; 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:2256.
3. Shuler C.O., Black G.B., Jerrell J.M. Population-based treated prevalence of congenital heart disease in a pediatric cohort. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34(3):606–611. DOI: 10.1007/s00246-012-0505-3.
4. Nechkina I.V., Kovalev I.A., Sokolov A.A., Gusakova A.M., Suslova T.E., Varvarenko V.I. et al. Biochemical markers of myocardial damage before and after endovascular and surgical repair of septal heart defects in children. *Siberian Medical Journal.* 2014;29(2):48–52 (In Russ.).
5. Karkashadze G.A., Savostianov K.V., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Maslova O.I., Jatsyk G.V. Neurogenetic aspects of perinatal hypoxic-ischemic affections of the central nervous system. *Current Pediatrics.* 2016;15(5):440–451 (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1618.
6. Prusakov V.F., Morozova E.A., Marulina V.I., Belousova M.V., Utkuzova M.A., Gamirova R.G. et al. The role of perinatal injuries of the nervous system in the formation of neurological disorders of childhood. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(2):65–70 (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).65-70.
7. Morozova A.Ju., Miljutina Y.P., Kovalchuk-Kovalevskaya O.V., Arutjunyan A.V., Evsyukova I.I. Neuron-specific enolase and brain-derived neurotrophic factor levels in umbilical cord blood in full-term newborns with intrauterine growth retardation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):29–36 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68129-36.
8. Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatalogia.* 2017;1:47–57 (In Russ.).
9. Semenova G.F., Bombardirova E.P., Izmajlova T.D., Samokhina I.V., Kurbatova O.V., Miroshkina L.V. et al. Rationale and efficacy of ergotropic therapy in newborns with cerebral ischemia. *Russian Biomedical Journal. Medline.ru.* 2013;14(3):633–646 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Желев В.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.
Погудина А.С. – разработка дизайна и интерпретация данных.
Михалев Е.В. – разработка дизайна и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.
Окорок А.О. – разработка дизайна и интерпретация данных.
Кривоногова Т.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания.
Нагаева Т.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания.
Пономарева Д.А. – разработка дизайна и интерпретация данных.

Сведения об авторах

Желев Виктор Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2133-665X.

E-mail: dozd5@yandex.ru.

Погудина Анна Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2228-5679.

E-mail: aspogudina@mail.ru.

Михалев Евгений Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4439-151X.

E-mail: kaf.ped.fpk@ssmu.ru.

Окорок Александр Олегович, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9117-5900.

E-mail: okorokovao@yandex.ru.

Кривоногова Татьяна Сергеевна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8910-8813.

E-mail: zdormama@sibmail.com.

Нагаева Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2086-7579.

E-mail: polped@ssmu.ru.

Пономарева Дарья Алексеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4947-8382.

E-mail: d-pon@mail.ru.

Пономарева Дарья Алексеевна, e-mail: d-pon@mail.ru.

Поступила 30.06.2020

Information on author contributions

Zhelev V.A. – verification of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.
Pogudina A.S. – design development and data interpretation.
Mikhalev E.V. – design development, data interpretation, and verification of essential intellectual content.
Okorokov A.O. – design development and data interpretation.
Krivonogova T.S. – verification of essential intellectual content.
Nagaeva T.A. – verification of essential intellectual content.
Ponomareva D.A. – design development and data interpretation.

Information about the authors

Victor A. Zhelev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2133-665X.
E-mail: dozd5@yandex.ru.

Anna S. Pogudina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2228-5679.

E-mail: aspogudina@mail.ru.

Evgeny V. Mikhalev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4439-151X.

E-mail: kaf.ped.fpk@ssmu.ru.

Alexander O. Okorokov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9117-5900.

E-mail: okorokovao@yandex.ru.

Tatyana S. Krivonogova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-8910-8813.

E-mail: zdormama@sibmail.com.

Tatyana A. Nagaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2086-7579.

E-mail: polped@ssmu.ru.

Daria A. Ponomareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4947-8382.

E-mail: d-pon@mail.ru.

Дарья А. Пономарева, e-mail: d-pon@mail.ru.

Received June 30, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-59-66>
УДК 616.12-007.21:159.923]-053.2

Социально-психологические особенности детей после радикальной коррекции врожденного порока сердца

А.А. Анিকেенко¹, Л.Н. Игишева¹, Я.В. Данильченко¹, Т.В. Авдюшкина²

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Кузбасская клиническая психиатрическая больница, 650036, Российская Федерация, Кемерово, ул. Волгоградская, 41

Аннотация

Изучение отдаленных результатов хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) у детей является актуальной проблемой современного мира, поскольку до настоящего времени нет единых критериев оценки результатов данного вида вмешательства в отдаленном периоде.

Цель: изучить социально-психологические особенности детей с ВПС после оперативного вмешательства для прогнозирования возможных рисков нарушения адаптации в отдаленном периоде.

Материал и методы. В исследование включены 116 детей с ВПС после оперативного лечения, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия (первая группа) или отсутствия (вторая группа) в семье неблагоприятных социально-экономических факторов. Оценено их социальное и эмоциональное функционирование в послеоперационном периоде с применением опросника Pediatric Quality of Life Questionnaire PEDsQL4.0.

Результаты и обсуждение. Более низкие значения исследуемых показателей здоровья встречались в группе детей, в семьях которых имелись различные неблагоприятные социально-экономические факторы, в том числе в динамике трехлетнего наблюдения, а также у детей с более сложной анатомией порока и у пациентов, имевших сопутствующую/фоновую патологию.

Заключение. При наблюдении за пациентами с врожденными дефектами сердечно-сосудистой системы большое значение имеет комплексное динамическое дифференцированное наблюдение. Создавая программу реабилитации, необходимо учитывать все компоненты здоровья, в том числе психосоциальное функционирование ребенка, и на этой основе осуществлять персонализированный подход в реабилитации.

Ключевые слова:	врожденные пороки сердца, социально-психологические особенности, отдаленные результаты, поздний послеоперационный период.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний по теме «Комплексная оценка здоровья детей, радикально оперированных по поводу врожденных пороков сердца» (протокол ЛЭК № 21 от 13.12.2017 г.).
Для цитирования:	Аникеенко А.А., Игишева Л.Н., Данильченко Я.В., Авдюшкина Т.В. Социально-психологические особенности детей после радикальной коррекции врожденного порока сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):59–66. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-59-66 .

Social-psychological characteristics of children after radical correction of congenital heart disease

Alexandra A. Anikeenko¹, Ludmila N. Igisheva¹, Yana V. Danilchenko¹,
Tatiana V. Avdushkina²

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kuzbass Clinical Mental Hospital,
41, Volgogradskaya str., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Studying the long-term results of surgical correction of CHD in children is an urgent problem in the modern world, since there are currently no uniform criteria for assessing the long-term results of this type of intervention.

Objective. To study the social and psychological characteristics of children with congenital heart disease after surgery to predict possible risks of adaptation disorders in the long term period.

Material and Methods. Social and emotional functioning of 116 children with congenital heart disease after surgical treatment was assessed using the Pediatric Quality of Life Questionnaire PEDsQL4.0. Children were divided into two groups: children from families with (group 1) and without unfavorable social and economic factors (group 2).

Results and Discussion. Lower indicators of health were observed in group of children with familial history of various unfavorable social and economic factors as well as in children with more complicated defects and comorbidities during three-year follow-up.

Conclusion. Integrated dynamic differentiated observation is essential during the follow-up of patients with congenital heart defects. While creating a rehabilitation program, it is necessary to take into account all components of health, including the psychosocial functioning of the child, and to implement a personalized approach to rehabilitation on this basis.

Keywords:	congenital heart defects, social and psychological characteristics, long-term results, last postoperative period.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each legal representative of the patient. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases on the topic «Comprehensive assessment of the health of children undergoing radical surgery for congenital heart defects» (LEC protocol No. 21 dated 12/13/2017).
For citation:	Anikeenko A.A., Igisheva L.N., Danilchenko Y.V., Avdushkina T.V. Social-psychological characteristics of children after radical correction of congenital heart disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):59–66. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-59-66 .

Введение

Во всем цивилизованном мире дети относятся к числу наиболее важных ресурсов страны. Их благополучие, способности, знания и энергия определяют будущее государства в целом. Однако нередко слабое здоровье мешает детям приобретать новые знания и умения, необходимые для того, чтобы вырасти сознательными гражданами, способными вносить новый вклад в развитие и процветание общества [1].

Доля врожденных пороков сердца (ВПС) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации составляет около 16% и колеблется на уровне 30% у детей в возрасте до 13 лет [2]. Традиционно считается, что жизненный прогноз детей с ВПС зависит от характера порока, гемодинамических нарушений,

сроков оперативной коррекции и наличия осложнений в послеоперационном периоде [2]. При этом данные о прогнозе качества жизни до настоящего времени противоречивы.

Как известно, лечение ВПС включает патогенетическую медикаментозную терапию сердечной недостаточности, бактериальных осложнений и гипоксемии. Радикальным методом лечения является хирургическая коррекция анатомического дефекта. При этом во внимание часто не принимается проблема психосоматических расстройств ребенка на фоне врожденной патологии. Постоянно присутствующие ограничения в жизнедеятельности из-за болезни, измененный семейный уклад, сложности в детском саду и школе способствуют формированию психопатологических изменений личности ребенка. Последние в свою очередь могут оказывать влияние на ре-

зультаты лечения и эффективность реабилитационных мероприятий [3].

Доказано, что у детей с ВПС часто определяется состояние психологической дезадаптации: тревожность, застенчивость, пассивность, замкнутость, чувство собственной неполноценности [3]. Исследование психологического статуса при различных заболеваниях, в том числе и при ВПС, можно рассматривать в аспекте патологического влияния самого заболевания на особенности личности, которое формирует так называемый «порочный круг», когда патологически сформированные под влиянием заболевания личностные характеристики влияют на данное заболевание, усугубляя его течение [4].

Зарубежные и отечественные исследования качества жизни детей с ВПС в отдаленном послеоперационном периоде показывают, что в их последующей жизни доминируют социально-психологические проблемы [5]. Пациенты с ВПС, оперированные в раннем возрасте, даже при отсутствии нарушений гемодинамики слабее учатся в школе, менее устойчивы эмоционально и имеют больше сложностей в межличностных взаимоотношениях, чем их здоровые сверстники [5]. Для успешного выполнения лечебных и реабилитационных задач в настоящее время представляется актуальным исследование социально-психологических особенностей детей и подростков, страдающих врожденной патологией сердечно-сосудистой системы.

Цель: изучить социально-психологические особенности детей с ВПС после оперативного вмешательства в отдаленном периоде для определения нарушений социальной адаптации.

Материал и методы

Клиническими базами исследования были Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша, стационар (отделение детской кардиологии) и поликлиника (амбулаторно-поликлинический прием детского кардиолога), Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (кардиохирургическое отделение).

Критериями включения в исследование были возраст пациента от 2 до 16 лет, наличие ВПС, который требовал радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения.

Критериями исключения являлись генетические и хромосомные нарушения, недоношенность, порок сердца с этапной гемодинамической коррекцией и ВПС, требующий рентгенэндоваскулярного оперативного вмешательства.

Настоящее исследование проводилось в период с 2017 по 2020 г. и состояло из двух этапов. На первом этапе исследования изучали анамнез жизни пациентов, клинико-гемодинамические особенности пороков, течение раннего и позднего послеоперационного периодов. База детей составила 116 пациентов.

При проведении эхокардиографии анализировали структурно-геометрические и функциональные характеристики желудочков, которые рассчитывались на площадь поверхности тела каждого пациента. Полученные данные сравнивали с нормативными значениями по перцентильным таблицам и устанавливали наличие либо отсутствие ремоделирования сердца [6]. Данное исследование проводили всем детям до и после оперативного вмешательства.

На момент выписки из стационара учитывались остаточные гемодинамические нарушения: остаточные патологические сбросы (шовные шунты), остаточное ремоделирование миокарда (на фоне патологических сбросов и без них) и атипичное движение межжелудочковой перегородки.

При изучении семейного анамнеза пациентов учитывались такие факторы, как состав семьи (полная, неполная, наличие мачехи/отчима); материально-бытовые условия (условия проживания: благоустроенное/неблагоустроенное жилье, обеспеченные/малообеспеченные); наличие конфликтных семей (наличие членов семьи, страдающих каким-либо видом зависимости, находящихся в местах лишения свободы, постоянные конфликты, происходящие на глазах ребенка).

На основе проведенного анализа анамнеза жизни пациентов были сформированы две группы (табл. 1). В первую группу вошли 40% детей ($n = 46$) с отягощенным семейным анамнезом. Вторая группа не имела неблагоприятных факторов и составила 60% ($n = 70$).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по типам врожденных пороков сердца, % (абс.)

Table 1. Characteristics of the groups under study, % (abs.)

Типы ВПС CHD types	Первая группа Group 1 40% ($n = 46$)	Вторая группа Group 2 60% ($n = 70$)
Септальные пороки Septal defects	36% ($n = 33$)	64% ($n = 57$)
ТФ TF	100% ($n = 1$)	0% ($n = 0$)
АВК AVC	43% ($n = 3$)	57% ($n = 4$)
КоАо/СоАо	100% ($n = 4$)	0% ($n = 0$)
ТМС/TGA	0% ($n = 0$)	100% ($n = 1$)
ЧАДЛВ/PAPVC	20% ($n = 1$)	80% ($n = 4$)
Недостаточность клапанов (МК, ТК) Valvular insufficiency (MV, TV)	66% ($n = 2$)	44% ($n = 1$)
ALCAPA	0% ($n = 0$)	100% ($n = 1$)
Трехпредсердное сердце Cor triatriatum	50% ($n = 1$)	50% ($n = 1$)
Стеноз АоК AV stenosis	50% ($n = 1$)	50% ($n = 1$)

Примечание: n – количество обследованных; ТФ – тетрада Фалло; АВК – атриовентрикулярный канал; КоАо – коарктация аорты; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ЧАДЛВ – частичный аномальный дренаж легочных вен; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; ALCAPA – аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии; АоК – аортальный клапан.

Note: n – the amount of examined patients; TF – tetralogy of Fallot; AVC – atrioventricular canal; TGA – transposition of great arteries; PAPVC – partial anomalous pulmonary venous connection; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve; ALCAPA – anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery; AV – aortic valve.

Важно отметить, что до кардиохирургического вмешательства группы не имели статистически значимых различий по клинико-гемодинамическим показателям и численности пациентов (см. табл. 1). Достоверно не различались группы и по частоте встречаемости фоновой патологии (36% против 64% соответственно, $p = 0,702$).

На втором этапе исследования проводился сравнительный анализ данных комплексной оценки состояния

здоровья сформированных групп с различным социальным статусом семей в раннем послеоперационном периоде и в катамнезе, через один, два и три года.

Для исследования состояния здоровья в отдаленном периоде в комплекс обследования был включен «кардиологический» модуль опросника Pediatric Quality of Life Questionnaire PEDsQL4.0 – блоки социальное и эмоциональное функционирование.

При проведении подсчетов каждый балл переводился в процентное отношение: 0 баллов – 100%, 1 балл – 75%, 2 балла – 50%, 3 балла – 25%, 4 балла – 0%. Все полученные проценты перемножались и делились на количество имеющихся ответов (количество вопросов разнилось в зависимости от возраста ребенка), рассчитывался средний процент, который позволил определить уровень того или иного функционирования: 0–24% – очень низкое, 25–49% – низкое, 50–74% – среднее, 75–100% – высокое.

Статистическая обработка проведена с помощью программы STATISTICA 10.0. (лицензия № ВХХR411G487425FA-C от 24.08.2011 г.). Качественные данные представлены в виде процентов и абсолютных значений. Для анализа качественных признаков использованы таблицы сопряженности и хи-квадрат Пирсона. Статистические гипотезы принимались при уровне значимости $p = 0,05$ и менее.

Результаты

Анализ течения раннего послеоперационного периода показал, что у большинства детей он протекал без особенностей, осложнения имелись у 43% пациентов как инфекционного характера (64%, $n = 32$, пневмония, длительная лихорадка, требовавшая неоднократной смены антибиотикотерапии), так и неинфекционного характера (36%, $n = 18$, нарушения ритма и проводимости, требовавшие назначения метаболической или антиаритмической терапии, имплантации электрокардиостимулятора – ЭКС, парез купола диафрагмы). При этом доля осложнений в обеих группах была практически одинаковой ($p = 0,663$): 42% ($n = 21$) в первой группе против 58% ($n = 29$) во второй. Повторное оперативное вмешательство потребовалось семерым детям, из которых пять были в первой группе: троем – имплантация ЭКС по поводу возникшей полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, четверым – пликация купола диафрагмы (ввиду ее пареза).

Среди всех обследуемых детей на момент выписки из стационара остаточные нарушения внутрисердечной гемодинамики были выявлены у 94,8% ($n = 110$) детей и имели следующие распределения: остаточные патологические сбросы были обнаружены у 74,5% ($n = 82$) пациентов, ремоделирование миокарда (дилатация полостей) – в 100% ($n = 110$) случаях, из которых в сочетании с остаточными патологическими шунтами – у 71,8% ($n = 79$) ребенка, атипичное движение межжелудочковой перегородки (МЖП) было диагностировано у 17,2% ($n = 19$) обследованных. По частоте встречаемости остаточных нарушений внутрисердечной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде сравниваемые группы не имели значимых различий ($p = 0,502$).

Через год после проведенного оперативного вмешательства фоновая патология сохранялась у 21,7% ($n = 10$) пациентов из первой группы, у 31,4% ($n = 22$) из второй и не имела статистически значимых различий между группами ($p = 0,702$, табл. 2). Дети наблюдались

по поводу бронхиальной астмы, миопии высокой степени и последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС).

За анализируемый период наблюдения на 50% сократилось количество детей (с 50 до 25 чел.), имеющих осложнения в раннем послеоперационном периоде, но статистически значимых различий по анализируемому параметру между группами получено не было.

Почти в 3,5 раза сократилось количество детей с нарушением гемодинамики (с 110 до 31 чел.). Изменения произошли в обеих группах, но статистически значимых различий по частоте встречаемости данного показателя получено не было (см. табл. 2). Среди них остались дети в основном со сложными пороками сердца (ТФ, АВК, ТМС, АЛСАРА, большими дефектами межжелудочковой перегородки – ДМЖП).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов первой и второй групп в отдаленном послеоперационном периоде через один год наблюдения, % (абс.)

Table 2. Comparative characteristics of the first and second groups in the long-term postoperative period in a year of observation, % (abs.)

Показатели Characteristics	Первая группа Group 1 ($n = 46$)	Вторая группа Group 2 ($n = 70$)	p
Фоновая патология Comorbidity	21,7% (10)	31,4% (22)	0,702
Осложненный послеоперационный период Complicated postoperative period	42% (14)	58% (11)	0,663
Нарушения гемодинамики Hemodynamic disorders	36,9% (17)	28,5% (14)	0,502
«Очень низкое» и «низкое» социально-психологическое функционирование «Very low» and «low» social-psychological functioning	63% (29)	38% (27)	0,598
«Среднее» социально-психологическое функционирование, «Average» social-psychological functioning	37% (17)	62% (43)	0,142
«Высокое» социально-психологическое функционирование «High» social-psychological functioning	0% (0)	0% (0)	0,615

Примечание: n – количество обследованных; p – статистическая значимость различий.

Note: n – the amount of examined patients; p – validity of differences.

Согласно проведенной оценке социально-психологического функционирования «очень низкие» и «низкие» оценки были выставлены 48% ($n = 56$) пациентов (табл. 3). В первой группе с данным типом социально-психологического функционирования это были дети с септальными пороками сердца (76%, $n = 19$), коарктацией аорты (10,3%, $n = 3$), с критическим стенозом АоК (3,4%, $n = 1$), с ТФ (3,4%, $n = 1$), тотальной недостаточностью МК (3,4%, $n = 1$), трехпредсердным сердцем (3,4%, $n = 1$) и все пациенты с АВК (10,3%, $n = 3$). При этом «очень низкий» показатель был характерен для таких пороков, как ТФ, АВК, критический аортальный стеноз и был выявлен у нескольких детей с ДМЖП.

Необходимо отметить, что среди детей данной группы послеоперационный период был осложнен в 48,2% случаев ($n = 14$), а повторное хирургическое вмешательство по поводу имплантации ЭКС потребовалось двум детям

(дети с ДМЖП, чьи социальное и психологическое функционирование в дальнейшем было расценено как «очень низкое»), пликация купола диафрагмы – троим детям (у этих детей оцениваемые показатели здоровья расценены как «низкие» по данным анкетирования).

Во второй группе доля пациентов с «очень низким» и «низким» социально-психологическим функционированием значимо не отличалась от первой группы (см. табл. 2) В данной подгруппе преобладали дети с септальными пороками сердца (74%, $n = 20$), у трех пациентов (11,1%) был диагностирован ЧАДЛВ, у двух (7,5%) – неполная форма АВК и по одному случаю – ТМС и трехпредсердное сердце.

Отметим, что ранний послеоперационный период был осложнен в 37% случаев ($n = 11$), среди них повторное оперативное вмешательство по поводу имплантации ЭКС и проведения пликации купола диафрагмы потребовалось лишь двоим детям (в отличие от первой группы). По данным анкетирования, у таких детей исследуемые показатели здоровья были расценены как «низкие».

«Средняя» оценка социально-психологического функционирования детей составила 52% ($n = 60$) и в сравнении двух групп не имела различий по частоте встречаемости (см. табл. 2). Кроме того, в обоих случаях сформировавшиеся группы практически не отличались как по нозологии, так и по особенностям течения послеоперационного периода, и повторное оперативное вмешательство никому не потребовалось.

«Высокой» оценки социально-психологического функционирования не было выставлено ни в одной исследуемой группе.

На втором году наблюдения остаточные нарушения внутрисердечной гемодинамики наблюдались у 6,8% ($n = 8$) пациентов, из которых большинство входили в первую группу (табл. 3). У пациентов первой группы данные нарушения были диагностированы у детей, оперированных по поводу ТФ, ЧАДЛВ, с ДМЖП и недостаточности митрального клапана); во второй группе это были два ребенка, оперированных по поводу ТМС и АВК.

По поводу сопутствующей патологии под наблюдением остались 3,4% ($n = 4$) пациентов, в равном количестве в обеих группах (см. табл. 3). Дети наблюдались с миопией высокой степени и бронхиальной астмой.

При оценке качества жизни детей через два года после оперативного вмешательства необходимо отметить, что в 1,6 раза (с 56 до 35 чел.) снизилось количество детей с «очень низкой» и «низкой» оценкой социально-психологического функционирования. На этом этапе наблюдения в группе детей с отягощенным семейным анамнезом доля таких оценок была значимо выше, чем в группе пациентов, не имевших неблагоприятных факторов, $p = 0,0012$ (см. табл. 3).

Количество детей со «средними» оценками социально-психологического функционирования в динамике увеличилось незначительно (с 60 до 72 чел.), и различий между группами не выявлено.

«Высокое» социально-психологическое функционирование было выставлено только пациентам второй группы (см. табл. 3).

К третьему году наблюдения количество детей с остаточным нарушением внутрисердечной гемодинамики уменьшилось до 8,8% ($n = 6$), без значимых различий в группах сравнения (табл. 4).

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов первой и второй групп в отдаленном послеоперационном периоде через два года наблюдения, % (абс.)

Table 3. Comparative characteristics of groups 1 and 2 in the late postoperative period after two years of observation, % (abs.)

Показатели Characteristics	Первая группа Group 1 ($n = 46$)	Вторая группа Group 2 ($n = 70$)	p
Фоновая патология Comorbidity	4,3% ($n = 2$)	2,8% ($n = 2$)	0,702
Нарушения гемодинамики Hemodynamic disorders	13% ($n = 6$)	2,8% ($n = 2$)	0,502
«Очень низкое» и «низкое» социально-психологическое функционирование «Very low» and «low» social-psychological functioning	50% ($n = 23$)	17% ($n = 12$)	0,0012
«Среднее» социально-психологическое функционирование, «Average» social-psychological functioning	50% ($n = 23$)	70% ($n = 49$)	0,448
«Высокое» социально-психологическое функционирование «High» social-psychological functioning	0% ($n = 0$)	13% ($n = 9$)	0,0002

Примечание: n – количество обследованных; p – статистическая значимость различий.

Note: n – the amount of examined patients; p – validity of differences.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов первой и второй групп в отдаленном послеоперационном периоде через три года наблюдения, % (абс.)

Table 4. Comparative characteristics of groups 1 and 2 in the long-term postoperative period after three years of observation, % (abs.)

Показатели Characteristics	Первая группа Group 1 ($n = 28$)	Вторая группа Group 2 ($n = 40$)	p
Фоновая патология Comorbidity	4,3% ($n = 2$)	2,8% ($n = 2$)	0,702
Нарушения гемодинамики Hemodynamic disorders	8,7% ($n = 4$)	5% ($n = 2$)	0,502
«Очень низкое» и «низкое» социально-психологическое функционирование «Very low» and «low» social-psychological functioning	68% ($n = 19$)	27% ($n = 11$)	0,0016
«Среднее» социально-психологическое функционирование, «Average» social-psychological functioning	32% ($n = 9$)	62% ($n = 25$)	0,144
«Высокое» социально-психологическое функционирование «High» social-psychological functioning	0% ($n = 0$)	11% ($n = 4$)	0,0012

Примечание: n – количество обследованных; p – статистическая значимость различий.

Note: n – the amount of examined patients; p – validity of differences.

Доля фоновой патологии у детей сохранилась на уровне второго года исследования в обеих группах наблюдения (см. табл. 4).

В анкетировании по оценке социально-психологических особенностей к третьему году наблюдения участие

приняли 58,6% ($n = 68$) респондентов от всего объема выборки в связи с тем, что не у всех детей срок послеоперационного наблюдения был равен трем годам.

«Очень низкая» и «низкая» оценка функционирования были выставлены у 44,1% ($n = 30$) пациентов, причем в первой группе детей с данной оценкой было значительно больше по сравнению с пациентами второй группы, $p = 0,0016$.

«Среднее» социально-психологическое функционирование определено у 50% участников ($n = 34$). Ответы в группах не имели статистически значимых различий.

«Высокое» социально-психологическое функционирование выявлено у 5,9% ($n = 4$) пациентов. Как и на втором этапе исследования, данный тип функционирования был определен только у пациентов второй группы (см. табл. 4).

Обсуждение

Лечение ВПС сводится к медикаментозной терапии симптомов сердечной и дыхательной недостаточности, профилактике бактериальных осложнений, однако в большинстве случаев радикальным методом лечения является хирургическая коррекция порока сердца. При этом часто во внимание не принимается проблема психосоматических расстройств ребенка на фоне врожденной патологии [4].

Согласно полученным результатам, более низкие показатели качества здоровья встречались в группе детей, в семьях которых имелись различные неблагоприятные социально-экономические факторы. Среди таких детей даже в динамике трехлетнего наблюдения не встречалось «высоких» оценок здоровья, средний процент, согласно оценке анкетирования, был ниже, чем во второй группе, а большая доля детей так и осталась на «низком» уровне социально-психологического функционирования.

При этом группы не отличались по сложности порока, но доля пациентов с повторными вмешательствами была больше в первой группе (10,8% против 2,8%). Важно отметить, что в целом среди детей с «очень низкими» показателями здоровья, наряду с пороками с более сложной анатомией (АВК, ТФ) оказались и дети с септальными дефектами, что, вероятнее всего, обусловлено осложненным послеоперационным периодом (имплантация ЭКС).

По данным мировых исследований, несмотря на высокий клинический эффект кардиохирургического лечения, более половины детей с ВПС имеют низкие показатели социально-психологической адаптации, а более 80% – задержки в психологическом развитии [4].

При одинаковых и даже более сложных анатомо-гемодинамических характеристиках сердечных дефектов через год после оперативного вмешательства во второй группе остаточные гемодинамические нарушения нивелировались у большей доли пациентов в сравнении с первой группой.

Скорее всего, это может быть обусловлено тем, что в первой группе отмечалось остаточное ремоделирование у пациентов с ТФ, ЧАДЛВ и двух детей с ДМЖП.

При динамическом наблюдении были выявлены дети, у которых ухудшились показатели социально-психологического функционирования. Это были пациенты, которым был имплантирован ЭКС в раннем послеоперационном периоде, и ребенок с ТФ, у которого по-прежнему сохранялись изменения по эхокардиографии в виде дилатации полостей. Остальные же дети по-прежнему сохраняли

показатели здоровья на «очень низком» уровне.

Таким образом, даже в отдаленном периоде на фоне нормализации внутрисердечной гемодинамики социальный и психологический компонент здоровья у детей продолжает страдать. В большей степени исследуемые компоненты здоровья оставались низкими и уменьшились у детей, имевших более сложную анатомию порока, что доказывает влияние самого порока изначально на послеоперационные результаты, в том числе в отдаленном периоде.

Особенности раннего послеоперационного периода также оказывали влияние на отдаленные результаты кардиохирургического вмешательства. Полученные данные показывают, что дети, которым потребовалась имплантация ЭКС, в конечном итоге, на третьем году наблюдения остались в группе с «низкими» оценками функционирования качества жизни.

Сопутствующая/фоновая патология также встречалась среди детей, психологический и социальный компонент здоровья которых был расценен как «низкий». Данное заключение направляет действия медицинских работников на максимальную компенсацию отклонений в состоянии других органов и систем (коморбидных состояний), показывает важность эффективного взаимодействия разных специалистов.

За рубежом при реабилитации пациентов с нервно-психическими нарушениями опираются на биопсихосоциальный, целостный или холистический подходы. К основным компонентам холистического подхода относятся: терапевтическая среда, тесное взаимодействие в междисциплинарной бригаде, сочетание медикаментозного, психосоциального и психотерапевтического воздействий, комбинирование индивидуального и группового лечения, изучение сохраненных и нарушенных функций, целенаправленные реабилитационные мероприятия, значимые для самого пациента, а также работа с семьями [3].

Важно отметить, что в обеих группах преобладали дети с «простыми» анатомическими дефектами – септальными пороками сердца, которые наиболее распространены среди всех ВПС [2]. Но даже несмотря на нормализацию внутрисердечной гемодинамики (остаточные нарушения присутствовали только у детей с более сложными пороками), социально-психологический компонент качества жизни таких детей все равно продолжал страдать. При этом дети с такими изученными пороками, понятной детскому кардиологу и педиатру технологией ведения [2] на педиатрическом участке требуют пристального внимания, и их лечение не заканчивается только успешной кардиохирургической коррекцией дефектов.

Заключение

После устранения анатомического дефекта сердца и нормализации гемодинамики у детей, перенесших оперативное лечение в отдаленном послеоперационном периоде, социально-психологическое функционирование продолжает страдать.

Полученные результаты продемонстрировали значимость и влияние семейного анамнеза на клиническое и социально-психологическое благополучие детей, оперированных по поводу ВПС. При наблюдении за пациентами с врожденными дефектами сердечно-сосудистой системы большое значение имеет динамическое ком-

плексное дифференцированное наблюдение с учетом особенностей семьи ребенка и течения заболевания. Нельзя рассматривать врожденную патологию сердца изолированно, не принимая во внимание наличие и тяжесть поражения других органов и систем.

Полученные результаты показали, что не только детский кардиолог и педиатр важны при наблюдении за пациентом, оперированным по поводу ВПС, но необходимо

взаимодействие и с другими специалистами: социальным работником, психологом.

Создавая программу реабилитации для детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, необходимо учитывать все компоненты здоровья, в том числе психосоциальное функционирование ребенка, и осуществлять на этой основе персонализированный подход в реабилитации.

Литература

1. Рябкина Н.Н., Шестакова В.Н., Ларионова О.В. Особенности социального анамнеза у детей, имевших оперативное вмешательство по поводу врожденного порока сердца. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2010;4:53–57.
2. Новиков Е.И., Карпов Е.А. Прогностические факторы неблагоприятного течения и исходов лечения врожденных пороков сердца у новорожденных. *Тюменский медицинский журнал*. 2018;20(1):9–10.
3. Knowles R.L., Day T., Wade A., Bull C., Wren C., Dezateux C. et al. Patient-reported quality of life outcomes for children with serious congenital heart defects. *Arc. Dis. Child*. 2014;99(5):413–419. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305130.
4. Хайретдинова Т.Б., Хабибуллина А.Р. Реабилитационный потенциал детей, перенесших радикальную коррекцию септальных врожденных пороков сердца. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(6):35–39.
5. Игишева Л.Н., Анিকেенко А.А., Шмудевич С.А., Сизова И.Н. К вопросу комплексной оценки здоровья детей, оперированных по поводу

врожденных пороков сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):42–50. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50.

6. Lang R.M., Badano P.L., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(3):233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
7. Киселева М.Г. Психологическая реабилитация детей с ВПС младенческого возраста в период хирургического лечения. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2017;6(3(20)):300–302.
8. Исаева Е.Р., Мухитова Ю.В. Критерии оценки эффективности психосоциальной реабилитации: современное состояние проблемы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(1):83–90.
9. Ионина О.С. Факторы, определяющие психологическое здоровье ребенка. *Вестник Шадринского государственного педагогического университета*. 2017;1(33):19.

References

1. Ryabkina N.N., Shestakova V.N., Larionova O.V. Features of social history of children since surgical interventions for congenital heart diseases. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2010;4:53–57 (In Russ.).
2. Novikov E.I., Karpov E.A. Prognostic factors of unfavorable course of treatment of congenital heart defects in newborns. *Tyumen Medical Journal*. 2018;20(1):9–10 (In Russ.).
3. Knowles R.L., Day T., Wade A., Bull C., Wren C., Dezateux C. et al. Patient-reported quality of life outcomes for children with serious congenital heart defects. *Arc. Dis. Child*. 2014;99(5):413–419. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305130.
4. Hairetdinova T.B., Habibulina A.R. Rehabilitation potential of children, underwent septal congenital heart defects operation. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(6):35–39 (In Russ.).
5. Igisheva L.N., Anikeenko A.A., Shmulevich S.A., Sizova I.N. To the issue of the health comprehensive assessment of children who underwent sur-

gical correction of congenital heart diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):42–50 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50.

6. Lang R.M., Badano P.L., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(3):233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
7. Kiseleva M.G. The psychological rehabilitation of infants with CHD in period of surgical treatment. *Journal "ASR: Pedagogy and Psychology"*. 2017;6(3):300–302 (In Russ.).
8. Isaeva E.R., Mukhitova Yu.V. Criteria to evaluate efficacy of psychosocial rehabilitation: State-of-the-art review. *Socialnaya i Klinicheskaya Psichiatrya*. 2017;27(1):83–90 (In Russ.).
9. Ionina O.S. Factors detemining phsycological health of the children. *Journal of Shadrinsk State Pedagogical University*. 2017;1(33):19 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Аникеенко А.А. – ведение пациентов, получение и интерпретация данных, составление базы данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Игишева Л.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Данильченко Я.В. – интерпретация данных, написание текста статьи.

Авдюшкина Т.В. – интерпретация данных, статистическая обработка.

Information on author contributions

Anikeenko A.A. – patients monitoring, data interpretation, data base formation, statistical processing, and editing the manuscript.

Igisheva L.N. – research concept and design development, study coordination, and approval of the final version.

Danilchenko Y.V. – data interpretation and editing the manuscript.

Avdushkina T.V. – data interpretation, statistical processing of data, and editing the manuscript.

Сведения об авторах

Аникеенко Александра Александровна, аспирант, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1352-2591.

E-mail: aleksandra_1505@mail.ru.

Information about the authors

Alexandra A. Anikeenko, Postgraduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1352-2591.

E-mail: aleksandra_1505@mail.ru.



Игишева Людмила Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория пороков сердца, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный детский кардиолог г. Кемерово. ORCID 0000-0002-7102-3571.

E-mail: igisheva@kemcardio.ru.

Данильченко Яна Владимировна, научный сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8308-8308.

E-mail: daniyv@kemcardio.ru.

Авдюшкина Татьяна Валентиновна, врач психолог, Кузбасская клиническая психиатрическая больница.

E-mail: novita@mail.ru.

 **Аникеенко Александра Александровна**, e-mail: aleksandra_1505@mail.ru.

Ludmila N. Igisheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Heart Disease Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University; Chief Pediatric Cardiologist of the city of Kemerovo. ORCID 0000-0002-7102-3571.

E-mail: igisheva@kemcardio.ru.

Yana V. Danilchenko, Research Scientist, Laboratory of Management Technology Modeling, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8308-8308.

E-mail: daniyv@kemcardio.ru.

Tatiana V. Avdushkina, Psychologist, Kuzbass Clinical Mental Hospital. E-mail: novita@mail.ru.

 **Alexandra A. Anikeenko**, e-mail: aleksandra_1505@mail.ru.

Received July 31, 2020

Поступила 31.07.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-67-78>
УДК 616-056.253-053.3:613.221:612.171:616.124.2

Влияние вскармливания на механику левого желудочка сердца у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², Г.В. Неклюдова¹, Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: оценить варианты вращения левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от характера вскармливания в течение первого года жизни у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Материал и методы. В исследование включены 88 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоконедошенными, с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Группу сравнения составили 46 здоровых детей аналогичного возраста, рожденных доношенными. Механика ЛЖ изучена путем оценки вращения на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания ЛЖ с помощью двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) и технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain).

Результаты. Установлены различия в частоте выявления типов скручивания ЛЖ в зависимости от характера вскармливания в течение первого года жизни у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. При естественном вскармливании 1-й («взрослый») тип скручивания ЛЖ зарегистрирован в 75% случаев, 4-й – в 12,5% случаев. При искусственном вскармливании в течение первого года жизни «взрослый» тип скручивания ЛЖ отмечен в 34,38% случаев, 4-й тип скручивания ЛЖ выявлен у 40,63% детей, рожденных глубоконедошенными. При смешанном вскармливании в течение первого года жизни детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, соотношение типов скручивания ЛЖ было следующим: 1-й «взрослый» тип – 40,63%, «детские» типы – 18,75 и 18,75% соответственно, 4-й тип скручивания – 21,88%.

Ключевые слова:	ротация левого желудочка, скручивание левого желудочка, типы скручивания левого желудочка, механика левого желудочка, дети, рожденные с очень низкой массой тела, дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, вскармливание ребенка в течение первого года жизни, Speckle Tracking Imaging-2D Strain.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от законных представителей каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 150 от 16.11.2016 г.).
Для цитирования:	Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Влияние вскармливания на механику левого желудочка сердца у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2020;35(3):67–78. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-67-78 .

Influence of feeding on the left ventricular mechanics in children born with low and extremely low body weight

Elena N. Pavlyukova¹, Marina V. Kolosova², Galina V. Neklyudova¹,
Rostislav S. Karpov¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

²Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to evaluate the types of left ventricular (LV) rotation depending on the nature of feeding during the first year of life in one- to five-year-old children born with very low and extremely low body weight.

Material and Methods. The study included 88 children aged one to five years, born deeply premature with very low and extremely low body weight. The comparison group consisted of 46 healthy children of the same age, born full-term. The LV mechanics was studied based on the assessment of LV rotation at the levels of the mitral valve, papillary muscles, and apex and LV twist using two-dimensional echocardiography and two-dimensional speckle-tracking strain imaging.

Results. Differences between the types of LV twist and the nature of feeding during the first year of life in one- to five-year-old children born with very low and extremely low body weight were identified. In children with natural feeding, the first (“adult”) type of LV twist was registered in 75% of cases; the fourth type of LV twist was detected in 12.5% of cases. In children with bottle-feeding during the first year of life, the “adult” type of LV twist was registered in 34.38% of cases; fourth type of LV twist was detected in 40.63% of children born deeply premature. In children with mixed feeding during the first year of life, the ratio of LV twist types was as follows: 40.63% of patients had the first “adult” type; “child” types were present in 18.75% and 18.75% of children, respectively; fourth type of twist was detected in 21.88%.

Keywords:	left ventricular rotation, left ventricular twist, types of left ventricular twist, left ventricular mechanics, children born with very low body weight, children born with extremely low body weight, baby feeding during the first year of life, two-dimensional speckle-tracking strain imaging.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No.150 from 16.11.2016).
For citation:	Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Influence of feeding on the left ventricular mechanics in children born with low and extremely low body weight. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):67–77. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-67-77 .

Введение

Современные исследования роли грудного молока [1, 2], его влияния на рост и развитие детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [3], свидетельствуют о важности характера вскармливания в период первого года жизни и о его влиянии на развитие сердечно-сосудистой системы в детском и взрослом возрасте [4, 5]. Сложность состава грудного молока кормящей женщины определяется не только содержанием питательных компонентов, иммунопротекторов, факторов развития, но и иммунных и стволовых клеток. Стволовые клетки грудного молока обладают мультилинейным потенциалом и выживают у потомства, интегрируясь и дифференцируясь в функциональные клетки в различных тканях новорожденных, включая ткани сердца [6–11]. Распространение материнских клеток грудного молока по всему организму младенцев, получающих грудное молоко, предполагает проникновение пула прогениторных клеток через стенки желудочно-кишечного тракта

младенца в систему кровообращения и достижение ими отдаленных органов ребенка [12], определяя, таким образом, роль естественного вскармливания ребенка в процессах постнатального роста и развития всего детского организма, включая ткани детского сердца.

Стволовые клетки грудного молока в ткани новорожденного выявляются в синусоидах и центральных венах печени, кровеносных сосудах и соединительной ткани между кардиомиоцитами, в соединительной ткани между скелетными мышечными волокнами и между кишечными криптами (экспериментальные данные) [7]. Стволовые клетки грудного молока обладают уникальными свойствами и очень похожи на человеческие эмбриональные стволовые клетки и другие известные типы плюрипотентных стволовых клеток. Они экспрессируют гены плюрипотентности, могут демонстрировать способность к репликации и дифференцироваться во множественные линии (в том числе в mesenchymal stem cell – MSC) [8, 9]. Отличие грудного молока от самых лучших детских молочных смесей состоит в наличии биологически актив-

ных веществ, ряда ферментов, антител и факторов роста [13–15]. Именно содержание семейства факторов роста (эпидермальный фактор роста – EGF, фактор роста сосудистого эндотелия – VEGF, фактор роста гепатоцитов – HGF, инсулиноподобные факторы роста) [15–17] позволяет грудному молоку формировать защиту сосудов и способствовать развитию детского сердца [18–21]. Факторы роста, содержащиеся в грудном молоке, действуя через аутокринные или паракринные механизмы, инициируют клеточный рост, становление дифференцированной функции [18]. Фактор роста гепатоцитов (HGF) способствует дифференцировке стволовых клеток сердца (экспериментальные данные) [15, 22], а инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и 2) грудного молока [17] могут активировать резидентные стволовые клетки сердца, приводя к регенерации тканей и восстановлению более молодого фенотипа органа [22].

Установлено, что грудное вскармливание более 6 мес. и наличие полиненасыщенных жирных кислот в пищевом рационе недоношенных детей оказывают независимое благоприятное воздействие на сферичность полости ЛЖ, толщину комплекса «интима – медиа» стенки сонной артерии [23] и на характер метаболического профиля (уровень глюкозы, липидов, метаболизм аполипопротеинов) [24]. Поддержка вскармливания грудным молоком недоношенных младенцев способствует снижению долгосрочного сердечно-сосудистого риска [4]. Вышеуказанные факторы имеют отношение к нормальному росту и развитию, а также улучшению здоровья недоношенных новорожденных. Хотя смеси для недоношенных детей адаптированы, чтобы лучше удовлетворять потребности растущего недоношенного ребенка [25], педиатры продолжают рекомендовать для младенцев, рожденных недоношенными, пастеризованное донорское молоко [26, 27].

Измененный васкуло- и ангиогенез, выявленные у недоношенных детей еще в эмбриональной жизни, продолжается и в зрелом возрасте [28]. Понимание преимуществ и оптимальной продолжительности кормления грудным молоком для ремоделирования сердца с точки зрения гестационного возраста недоношенных детей позволит снизить риски для сердечно-сосудистой системы в постнатальный период [4]. Союз педиатров России и Американская академия педиатрии продолжают рекомендовать для вскармливания недоношенных младенцев пастеризованное донорское молоко [26, 27, 29, 30], для хранения которого рекомендуется создавать банки донорского молока [29–34].

На сегодняшний день проблема изучения становления контрактильно-ротационных механизмов детского сердца

в постнатальный период при условии фактора недоношенности в анамнезе и с учетом характера вскармливания в течение первого года жизни остается недостаточно освещенной в специальной литературе. Применение неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) позволяет оценить контрактильность левого желудочка (ЛЖ) с позиции скручивания. Описание вариантов вращения и скручивания ЛЖ у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных недоношенными, с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, отсутствует как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Не освещен вопрос влияния характера вскармливания ребенка в течение первого года на скручивание ЛЖ у детей, рожденных преждевременно.

Цель исследования: оценить варианты вращения ЛЖ в систолу в зависимости от характера вскармливания в течение первого года жизни у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Материал и методы

В исследование были включены 88 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоконедоношенными, с очень низкой массой тела – от 1000 до 1499 г ($n = 62$) и экстремально низкой массой тела – менее 1000 г ($n = 26$). Группу сравнения составили 46 детей аналогичного возраста, рожденных доношенными. Все дети наблюдались в амбулаторных условиях детских поликлиник г. Томска и относились к I–II группе диспансерного наблюдения (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения медицинских профилактических осмотров несовершеннолетних»). К I группе здоровья относились дети, имеющие нормальное физическое развитие, не имеющие анатомических дефектов и морфофункциональных нарушений; II группа здоровья включала детей без хронических заболеваний, но с некоторыми функциональными и морфофункциональными нарушениями, такими как общая задержка физического развития, не связанная с заболеваниями эндокринной системы, частые респираторные заболевания, физические недостатки без нарушения функции органов и систем организма. Распределение детей по полу и возрасту внутри основной и контрольной групп представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и детей, рожденных доношенными, по полу и возрасту

Table 1. Distribution of children born with very low and extremely low body weight, and children born full-term, from 1 to 5 years by sex and age

Вид вскармливания Feeding type	Клиническая группа Clinical group	n	Мальчики Boys	Девочки Girls	Возраст, лет Age, years	
					От 1 года до 3 лет 1- to 3-year-old	От 3 до 5 лет 3- to 5-year-old
Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела Children born with very low and extremely low birth weight	24	14 (75,00%)	10 (8,33%)	10 (4,17%)	14 (12,50%)
Смешанное Mixed feeding		32	8 (40,63%)	22 (18,75%)	10 (18,75%)	22 (21,88%)
Искусственное Bottle-feeding		32	15 (34,38%)	17 (3,13%)	14 (21,88%)	18 (40,63%)
Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	46	29 (67,44%)	17 (11,63%)	23 (16,28%)	21 (4,65%)

Дизайн выполненного исследования: пилотное, одно-моментное, сравнительное исследование.

Критериями исключения из основной группы служили: отказ родителей от обследования, внутриутробные инфекции, врожденные пороки сердца, III–IV группа здоровья, рождение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, период реконвалесценции после острых респираторных заболеваний менее 6 мес.,отягощенный семейный анамнез по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, патологические изменения на ЭКГ.

Здоровые дети, составляющие контрольную группу, были рождены доношенными (средний срок гестации – $39,500 \pm 2,500$ нед.), средняя масса детей при рождении составила 3585 ± 354 г, средний рост – $54,465 \pm 1,864$ см. Оценка по шкале Апгар при рождении детей находилась в диапазоне от 8 до 10 баллов. Дети, рожденные от беременностей и родов, протекавших без патологии, относились к I группе здоровья и имели среднее гармоничное физическое развитие. В течение первого года жизни на естественном вскармливании находились 24 (27,27%), смешанном – 32 (36,36%) и искусственном вскармливании – 32 ребенка (36,36%).

В группе детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, оценка течения беременности показала, что с угрозой прерывания протекало 54 (61,36%) беременности, проведением большого кесарева сечения закончилось 64 беременности (72,73%). От первой беременности рождены 39 (44,32%) детей, от второй и третьей – 16 (18,18%) и 11 (12,5%) детей соответственно, от четвертой и более беременности родились 22 (25%) ребенка. При этом первые роды были у 51 (57,96%) женщины, вторые роды – у 28 (31,82%), третьи и четвертые роды – у 7 (7,95%) и 2 (2,27%) женщин соответственно. От многоплодной беременности родился 21 (27,6%) ребенок. В группе детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, проведен анализ состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни: на 5-й мин оценку ниже 4 баллов имели 6 (6,82%) детей, 5–7 баллов – 17 (19,32%) детей и 7–10 баллов – 65 (73,86%) новорожденных. Искусственная вентиляция легких проведена 37 (42,10%) детям, респираторная терапия понадобилась 83 (94,3%), сурфактантная терапия выполнена 62 (70,4%) новорожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Антибактериальная терапия в данной клинической группе применялась в 59 (67,1%) случаях, 27 (30,7%) детям осуществлена гемотрансфузия. В неонатальном периоде респираторный дистресс синдром новорожденных диагностирован в 87,5% случаев (77 детей), анемия недоношенных – в 88,6% (78 детей), конъюгационная желтуха – в 43,2% (38 детей), перинатальное поражение центральной нервной системы и задержка внутриутробного развития – в 54,5% (48 детей) и 17,10% (15 детей) соответственно. Открытое овальное окно при рождении, открытый артериальный проток диагностированы у 18,2% (16 детей), всем детям проведено закрытие артериального протока с помощью медикаментозной терапии или посредством клипирования в течение первого месяца жизни. К I группе здоровья среди детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на момент проведения настоящего исследования относился 21 ребенок, ко II группе – 67 детей. На «Д»-учете у

пульмонолога с диагнозом «Бронхолегочная дисплазия» наблюдались 22% детей, у всех их заболевание имело легкое течение, проявлялось частыми респираторно-вирусными инфекциями, при достижении возраста 3 лет все дети были сняты с учета по данному заболеванию. В течение первого года жизни на естественном вскармливании находились 24 (27,27% детей), смешанном – 32 (36,36 %) и искусственном вскармливании – 32 ребенка (36,36%), см. табл. 1.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 MHz), в двухмерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц (ПМ) и апикальных позиций (по длинной оси ЛЖ, на уровне двух и четырех камер). Конечный систолический (КСО), конечный диастолический объемы (КДО) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценивали по Simpson [35]. В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ проводили расчет толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ на уровне зубца $Q_{экт}$ и определяли конечный диастолический, систолический размер ЛЖ, рассчитывали массу миокарда (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) [35].

В импульсно-волновом доплерографическом режиме по спектру трансмитрального потока определяли значения максимальных скоростей E_{mitr} и A_{mitr} и их отношение (E/A_{mitr}). Период изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ рассчитывали по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом трансмитрального потока. Кроме того, используя технологию тканевого доплеровского изображения миокарда в импульсном режиме определяли скорость движения фиброзного кольца (ФК) МК на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы (E_m) и систолы (S_m). По значениям показателей трансмитрального потока E_{mitr} и скорости движения ФК МК E_m оценивали значение показателя E_{mitr}/E_m [35]. Из апикальной позиции на уровне 4 камер определяли длинник и поперечник ЛЖ в конце диастолы с последующим вычислением индекса сферичности [35]. Показатели стандартной ЭхоКГ приведены в таблице 2.

Механика ЛЖ изучена путем оценки вращения ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, ПМ и скручивания с помощью технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain).

Статистические методы обработки

Для проверки согласия с нормальным законом распределения использованы критерии Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk), по результатам гипотеза о гауссовском распределении была отвергнута. Для сравнения двух совокупностей был применен критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), а для сравнения большего числа совокупностей – тест Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis ANOVA). Сравнение частот встречаемости признака проведено с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Оценка парных корреляционных связей между количественными признаками проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при величине p менее 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение), медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей, минимального и максимального значений.

Таблица 2. Стандартные показатели эхокардиографии в зависимости от типа вскармливания в группах детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и у детей, рождённых доношенными и получавших грудное молоко до года
Table 2. Standard indicators of echocardiography depending on the type of feeding in groups of children born with very low and extremely low body weight, and in children born full-term and receiving breast milk for up to a year, at the age from 1 to 5 years

1	2	3	4	5	6	7	8
Показатели Parameters	Вид вскармливания Feeding type	Клиническая группа Clinical group	M ± SD	Me	Нижний – верхний квартиль Lower – upper quartile	Kruskal – Wallis ANOVA test (H, p)	Пара, имеющая значимые различия
КДО _(Симпсона) , мл/м ² EDV(Simpson), S _{body} , mL/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	48,30 ± 14,77	47,54	38,5953,87		
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	45,83 ± 8,81	45,63	39,2253,19		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	49,25 ± 9,23	48,13	42,3956,34		
	Искусственное Bottle-feeding		43,66 ± 9,94	43,96	38,0247,72		
КСО _(Симпсона) / ППТ, мл/м ² ESV _(Simpson) / S _{body} , mL/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	11,26 ± 4,35	11,11	7,8414,03		
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	11,32 ± 3,044	11,35	8,9813,76		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	12,48 ± 4,09	11,34	8,9116,01		
	Искусственное Bottle-feeding		11,38 ± 3,09	11,13	8,7913,22		
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	76,20 ± 7,51	75,00	70,080,77		
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	74,92 ± 6,73	75,00	70,5078,50		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	75,69 ± 7,12	76,00	72,0081,00		
	Искусственное Bottle-feeding		73,92 ± 5,60	74,00	71,0078,00		
Индекс сферичности ЛЖ в диастоле, усл. ед. LV sphericity index in diasto- le, conventional units	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	0,589 ± 0,07	0,58	0,540,61		
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	0,55 ± 0,05	0,55	0,530,60	H = 9,209; p = 0,02	Естественное ДН – Искусственное ГНД = 0,028 Breastfeeding in Full-term babies – Artificial feeding in GND = 0,028
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	0,55 ± 0,06	0,55	0,510,58		
	Искусственное Bottle-feeding		0,54 ± 0,07	0,52	0,490,58		
Длина ЛЖ в диастоле/ ППТ, см/м ² LV length in diastole, cm/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	8,84 ± 1,46	8,59	8,289,66		
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	8,01 ± 1,09	7,93	7,008,919	H = 11,654; p = 0,008	Естественное ДН – Смешанное ГНД = 0,018 Breastfeeding in Full-term babies – Breastfeeding in GND = 0,018
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	7,87 ± 1,52	7,77	7,1189,10		
	Искусственное Bottle-feeding		8,21 ± 1,04	8,18	7,418,89		

Окончание табл. 2
 End of table 2

Показатели Parameters	Вид вскармливания Feeding type	Клиническая группа Clinical group	M ± SD	Me	Нижний – верхний квартиль Lower – upper quartile	Kruskal – Wallis ANOVA test (H, p)	Пара, имеющая значимые различия
Поперечник ЛЖ в диастолу/ ППТ, см/м ² LV gross section in diastole, cm/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	5,11 ± 0,78	5,15	4,435;58	H = 25,11; p = 0,0001	Естественное ДН – Естественное ГНД = 0,002 Breastfeeding in Full-term babies – Breastfeeding in GND = 0,002
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	4,36 ± 0,75	4,28	3,924;94		Естественное ДН – Смешанное ГНД = 0,0001 Breastfeeding in Full-term babies – mixed feeding in GND=0,009
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	4,26 ± 0,79	4,21	3,854;76		Естественное ДН – Искусственное ГНД = 0,0003
	Искусственное Bottle-feeding		4,39 ± 0,75	4,40	3,934;81		Breastfeeding in Full-term babies – Artificial feeding in GND=0,003
МЖП/ППТ, мм/м ² IVS/Sbody, mm/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	7,34 ± 2,35	6,55	5,558;69	H = 11,32; p = 0,01	Естественное ДН – Естественное ГНД = 0,009 Breastfeeding in Full-term babies – Breastfeeding in GND = 0,009
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	5,83 ± 0,96	5,79	5,136;34		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	6,17 ± 1,25	6,34	5,147;11		
	Искусственное Bottle-feeding		6,22 ± 1,11	6,07	5,556;84		
ЗСРЖ/ППТ, мм/м ² PW LV/Sbody, mm/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	7,85 ± 2,28	7,02	6,359;72	H = 11,32; p = 0,01	Естественное ДН – Естественное ГНД = 0,009 Breastfeeding in Full-term babies – Breastfeeding in GND = 0,009
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	6,22 ± 1,04	6,01	5,517;26		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	6,61 ± 1,25	6,33	5,757;29		
	Искусственное Bottle-feeding		6,77 ± 0,92	6,84	6,047;64		
ИММЛЖ, г/м ² IMMLV, g/m ²	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	47,14 ± 13,66	44,24	37,525;54	H = 11,32; p = 0,01	Естественное ДН – Естественное ГНД = 0,009 Breastfeeding in Full-term babies – Breastfeeding in GND = 0,009
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	40,69 ± 7,58	42,69	37,614;5,19		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	42,73 ± 9,25	42,27	35,894;9,79		
	Искусственное Bottle-feeding		43,18 ± 9,45	42,50	36,204;9,71		
E _{min} /E _n , усл.ед	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	6,066 ± 1,56	5,79	5,006;93	H = 11,32; p = 0,01	Естественное ДН – Естественное ГНД = 0,009 Breastfeeding in Full-term babies – Breastfeeding in GND = 0,009
	Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела	7,00 ± 1,97	6,69	5,771;97		
	Смешанное Mixed feeding	Children born with very low and extremely low birth weight	6,50 ± 1,79	5,83	5,167;33		
	Искусственное Bottle-feeding		7,02 ± 1,56	6,87	5,747;54		

Примечание: ГНД – глубоконедоношенные дети; ДН – дети, рожденные доношенными, находившиеся на естественном вскармливании до 1 года.

Note: GND – deeply premature babies; DN – full-term babies who were breastfed for up to 1 year.

Результаты и обсуждение

Положив в основу критерии «направления вращения ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ», нами было выделено четыре типа скручивания ЛЖ у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоко-

конедоношенными (рис. 1). Распределение типов скручивания ЛЖ в группе детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, различалось в зависимости от характера вскармливания в течение первого года жизни (табл. 3).

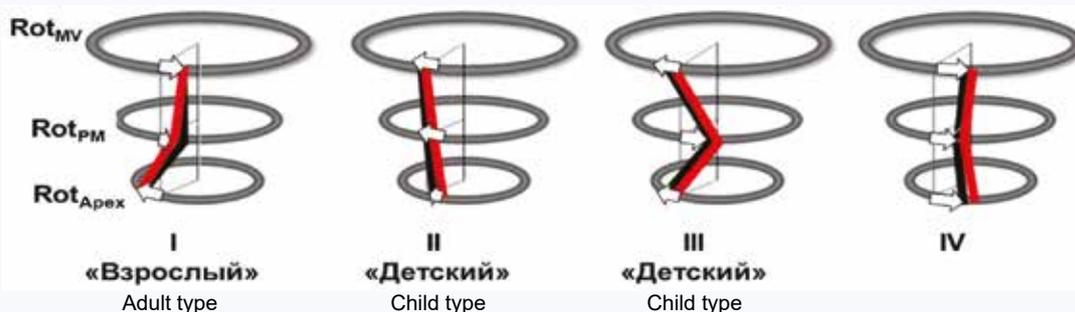


Рис. 1. Типы скручивания ЛЖ у детей, рожденных глубококонедоношенными, с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и у здоровых детей, рожденных доношенными

Примечание: направление вращения ЛЖ на уровне базальных, апикальных сегментов и ПМ у детей, рожденных глубококонедоношенными, показано красной линией; у здоровых детей, рожденных доношенными, черной линией.

Fig. 1. Types of left ventricular twist in children born deeply premature with very low and extremely low body weight and in healthy children born full-term
Note: Direction of left ventricular rotation at the level of the basal, apical segments and papillary muscles is indicated by red line in deeply premature infants and by black line in healthy full-term infants.

Таблица 3. Встречаемость типов скручивания левого желудочка у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и у детей, рожденных доношенными, в зависимости от вида вскармливания в течение первого года жизни

Table 3. Distribution of children aged one to five years who were born with very low and extremely low body weight and children born full-term depending on the types of left ventricular twist with different types of feeding during the first year of life

Вид вскармливания Feeding type	Клиническая группа Clinical group	n	Типы скручивания ЛЖ			
			1-й тип Type 1	2-й тип Type 2	3-й тип Type 3	4-й тип Type 4
Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела Children born with very low and extremely low birth weight	24	18 (75,00%)	2 (8,33%)	1 (4,17%)	3 (12,50%)
Смешанное Mixed feeding		32	13 (40,63%)	6 (18,75%)	6 (18,75%)	7 (21,88%)
Искусственное Bottle-feeding		32	11 (34,38%)	1 (3,13%)	7 (21,88%)	13 (40,63%)
Естественное Breastfeeding	Дети, рожденные доношенными Full-term babies	46	29 (67,44%)	5 (11,63%)	7 (16,28%)	2 (4,65%)

Примечание: анализ таблиц сопряженности: $\chi^2 = 26,62$; $df = 9$; $p = 0,001$; $\Phi = 0,45$; $CC = 0,41$.
Note: analysis of contingency tables: $\chi^2 = 26,62$; $df = 9$; $p = 0,001$; $\Phi = 0,45$; $CC = 0,41$.

У детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получавших естественное вскармливание до 1 года, 1-й тип скручивания ЛЖ наблюдался в 75,0% случаев. Для этого типа скручивания ЛЖ, названного нами ранее «взрослым» [36], вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов направлено «по часовой стрелке», а на уровне верхушечных сегментов – «против часовой стрелки». Поскольку вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов направлено «по часовой стрелке», то кривые и значения ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов имеют отрицательные значения. При данном типе скручивания ЛЖ вращение на уровне верхушечных сегментов направлено «против часовой стрелки», следовательно, кривые и значения ротации на уровне апикальных сегментов имеют положительные значения (рис. 2).

«Детские» типы скручивания ЛЖ (2-й и 3-й, согласно нашей классификации [36]), у детей, рожденных глубококонедоношенными и получавшими естественное вскарм-

ливание до 1 года, были зарегистрированы у трех детей. Для 2-го типа скручивания ЛЖ было характерно однонаправленное вращение ЛЖ «против часовой стрелки» на уровне базальных и верхушечных сегментов и ПМ. Кривые и значения ротации ЛЖ при 2-м «детском» типе скручивания имели положительные значения (рис. 3).

В отличие от 2-го типа скручивания ЛЖ для 3-го типа характерно вращение ЛЖ «по часовой стрелке» на уровне ПМ, поэтому кривые и значения ротации на этом уровне имеют отрицательные значения (рис. 4).

Четвертый тип скручивания ЛЖ был выявлен у трех из 24 детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и получавших естественное вскармливание до одного года. Для этого типа скручивания характерно направление апикального вращения «по часовой стрелке», поэтому кривые и значения апикальной ротации отрицательные, а вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов может быть направлено как «по часовой стрелке», так и «против часовой стрелки» (рис. 5).

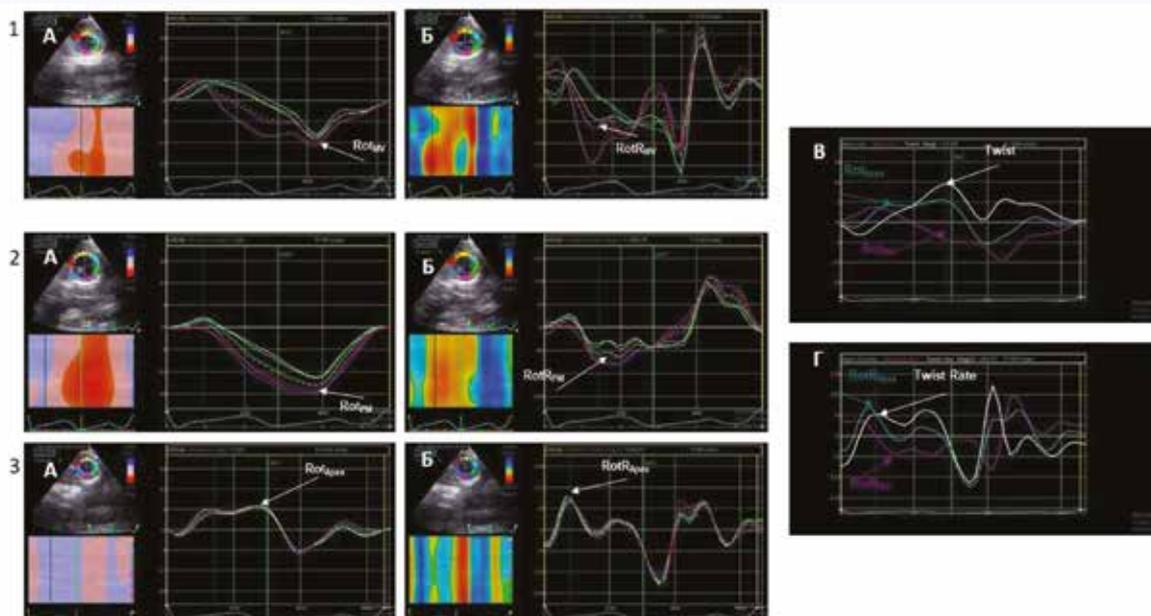


Рис. 2. Эхокардиограмма ребенка Б. в возрасте 1 года и 3 мес., рожденного на сроке гестации 31 нед., с массой при рождении 1400 г, получавшего естественное вскармливание до одного года. Изображение левого желудочка из парастеральной позиции по короткой оси на уровне базальных сегментов (1), папиллярных мышц (2) и верхушечных сегментов (3). Технология Speckle Tracking Imaging-2D Strain. Кривые ротации (1А, 2А, 3А) и скорости ротации левого желудочка (1Б, 2Б, 3Б) на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов. Кривая скручивания (В) и скорости скручивания левого желудочка. Тип скручивания левого желудочка – 1-й («взрослый»)

Fig. 2. Echocardiography of child B., at the age of one year and three months, born at a gestational age of 31 weeks, weighing 1400 g at birth, who was breastfed for up to one year. Image of the left ventricle from the parasternal position along the short axis at the level of the mitral valve (1), papillary muscles (2) and apical segments (3). Speckle Tracking Imaging Technology-2D Strain. Curves of rotation (1A, 2A, 3A) and the left ventricular rotation rates (1B, 2B, 3B) at the level of basal segments, papillary muscles, and apical segments. Left ventricular twist curve (B) and left ventricular twist rate. Left ventricular twist type one ("adult")

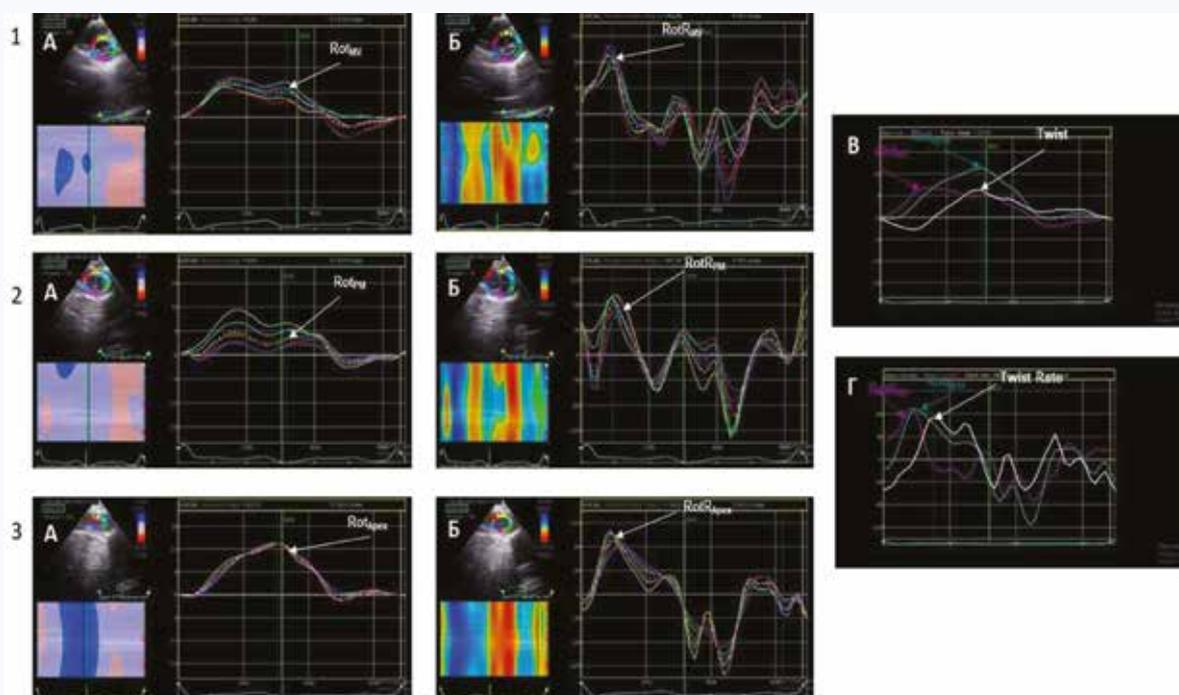


Рис. 3. Эхокардиограмма ребенка Б. в возрасте 2 лет, рожденного на сроке гестации 28 нед., с массой при рождении 1000 г, получавшего в течение первого года жизни искусственное вскармливание. Изображение левого желудочка из парастеральной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана (1), папиллярных мышц (2) и верхушечных сегментов (3). Технология Speckle Tracking Imaging-2D Strain. Кривые ротации (1А, 2А, 3А) и скорости ротации левого желудочка (1Б, 2Б, 3Б) на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов. Кривая скручивания (В) и скорости. Тип скручивания левого желудочка – 2-й («детский»)

Fig. 3. Echocardiography of child B., at the age of 2 years, born at a gestational age of 28 weeks, weighing 1000 g at birth, who received bottle-feeding during the first year of life. Image of the left ventricle from the parasternal position along the short axis at the level of the mitral valve (1), papillary muscles (2) and apical segments (3). Speckle Tracking Imaging Technology-2D Strain. Curves of rotation (1A, 2A, 3A) and left ventricular rotation rates (1B, 2B, 3B) at the level of basal segments, papillary muscles, and apical segments. Left ventricular twist curve (B) and speed. Left ventricular twist type two ("child")

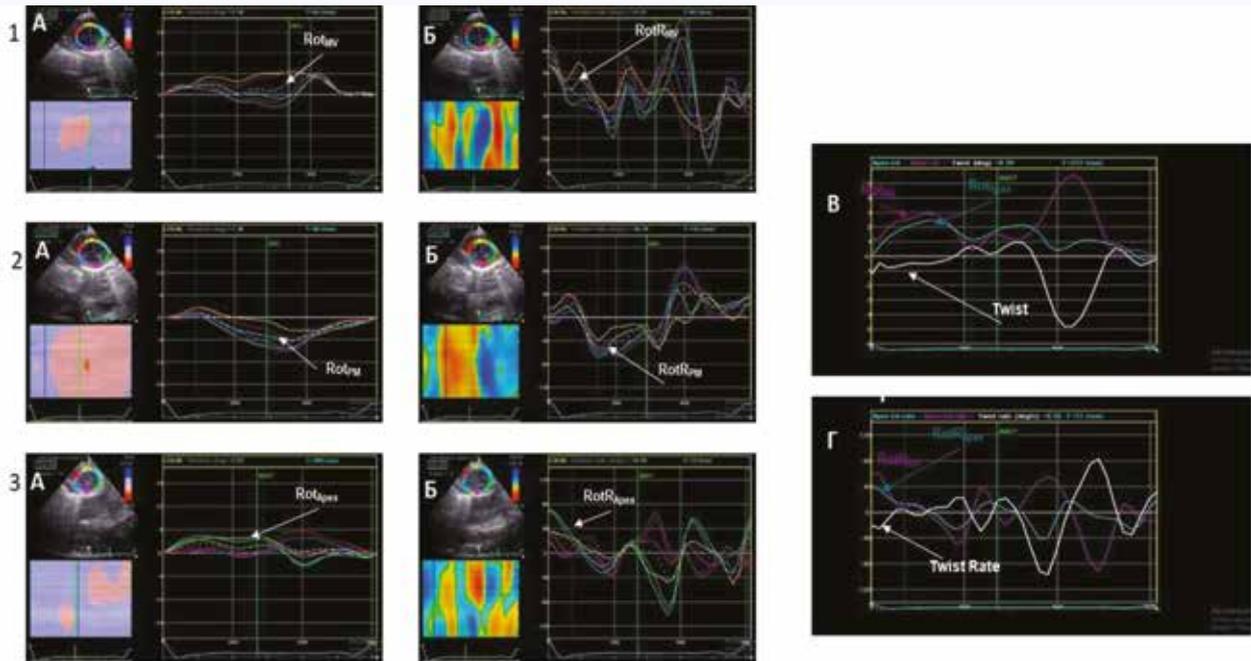


Рис. 4. Эхокардиограмма ребенка О. в возрасте 3 лет, рожденного на сроке гестации 29 нед., массой при рождении 1400 г, находившегося на смешанном вскармливании в течение первого года жизни. Изображение левого желудочка из парастеральной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана (1), папиллярных мышц (2) и верхушечных сегментов (3). Технология Speckle Tracking Imaging-2D Strain. Кривые ротации (1А, 2А, 3А) и скорости ротации левого желудочка (1Б, 2Б, 3Б) на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов. Кривая скручивания (В) и скорости. Тип скручивания левого желудочка – 3-й («детский»)

Fig. 4. Echocardiography of child O., at the age of three years, born at a gestational age of 29 weeks, weighing 1400 g at birth, who was mixed-fed during the first year of life. Image of the left ventricle from the parasternal position along the short axis at the level of the mitral valve (1), papillary muscles (2), and apical segments (3). Speckle Tracking Imaging Technology-2D Strain. The curves of rotation (1A, 2A, 3A) and the left ventricular rotation rates (1B, 2B, 3B) at the level of basal segments, papillary muscles, and apical segments. Twisting curve (B) and speed. Left ventricular twist type three ("child")

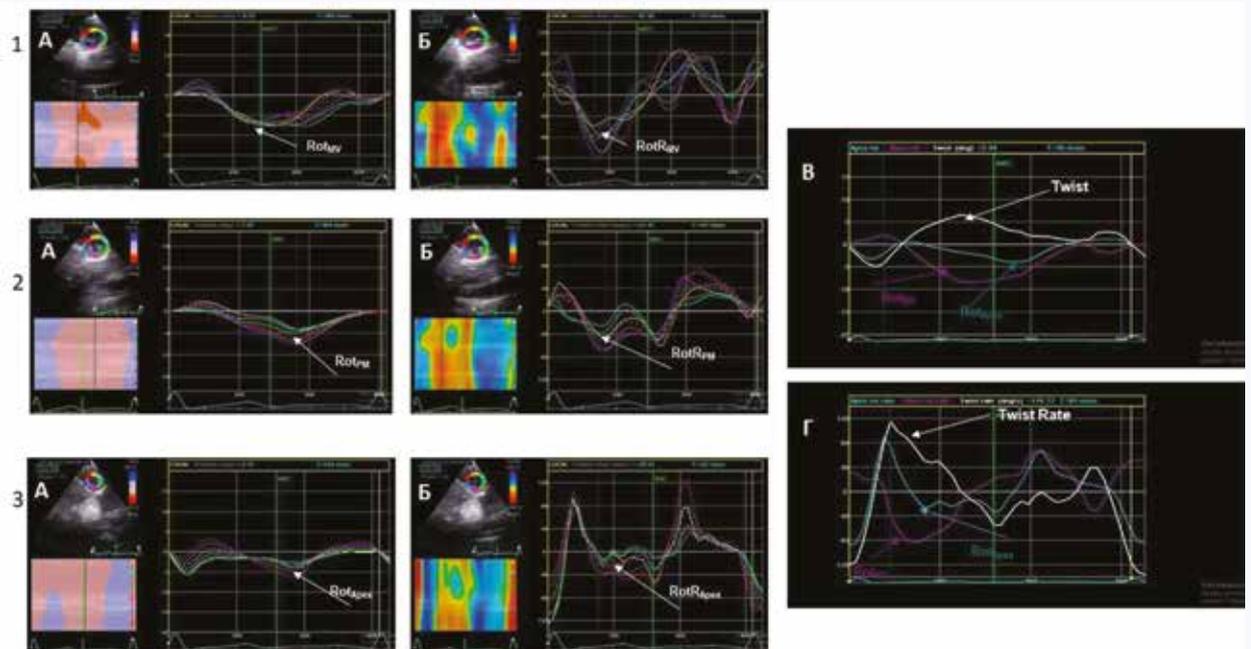


Рис. 5. Эхокардиограмма ребенка К. в возрасте 3 лет, рожденного на сроке гестации 28 нед., массой при рождении 1000 г, в течение года получавшего искусственное вскармливание. Изображение левого желудочка из парастеральной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана (1), папиллярных мышц (2) и верхушечных сегментов (3). Технология Speckle Tracking Imaging-2D Strain. Кривые ротации левого желудочка (1А, 2А, 3А) и скорости ротации левого желудочка (1Б, 2Б, 3Б) на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов. Кривая скручивания (В) и скорости. Тип скручивания левого желудочка 4-й

Fig. 5. Echocardiography of child K., at the age of three years, born at a gestational age of 28 weeks, weighing 1000 g at birth, who received bottle-feeding for a year. Image of the left ventricle from the parasternal position along the short axis at the level of the mitral valve (1), papillary muscles (2) and apical segments (3). Speckle Tracking Imaging Technology-2D Strain. Curves of rotation (1A, 2A, 3A) and left ventricular rotation rates (1B, 2B, 3B) at the level of basal segments, papillary muscles and apical segments. Left ventricular twist curve (B) and speed. Left ventricular twist type four

При получении ребенком смешанного вскармливания (грудное молоко и заменители грудного молока) распределение типов скручивания ЛЖ было несколько иным: частота «взрослого» типа скручивания ЛЖ (40,63%) оказалась существенно ниже, а частота «детских» типов (2-го и 3-го) определялась в 18,75 и 18,75% клинических случаев соответственно (см. табл. 2). Выраженное увеличение количества клинических наблюдений, характеризующихся 4-м типом скручивания ЛЖ (направление вращения верхушки «по часовой стрелке»), выявлено в 21,88% клинических наблюдений.

При искусственном вскармливании детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в течение первого года жизни картина была совершенно иной: «взрослый» тип скручивания ЛЖ встречался в 31,38%, а «детские» типы – в 3,13 и 16,28% клинических случаев соответственно (см. табл. 3). При этом количество клинических случаев, характеризующихся движением верхушки «по часовой стрелке» (4-й тип скручивания ЛЖ), оказалось резко повышенным, составив 40,63% клинических наблюдений. Апикальное вращение «по часовой стрелке», относящееся в нашей классификации [36] к 4-му типу скручивания ЛЖ, в норме не встречающееся у взрослых людей, вероятно, обусловлено не только гипоксическим влиянием на плод внутриутробно и интранатально, наличием фактора недоношенности в анамнезе [37], но и характером вскармливания ребенка в течение первого года жизни.

Сравнительный анализ показателей вращения и скручивания ЛЖ в зависимости от вида вскармливания ребенка в течение первого года жизни показал отсутствие значимых различий в значениях ротации на уровне базальных, апикальных сегментов и ПМ в зависимости от характера вскармливания в течение первого года жизни у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, независимо от типа скручивания ЛЖ.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что наибольший процент 1-го типа скручивания ЛЖ был зарегистрирован у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получавших естественное вскармливание в течение первого года жизни. Данный факт, по нашему мнению, является следствием взаимодействия с организмом ребенка клеток матери (мезенхимальных стволовых), содержащихся в грудном молоке при естественном или смешанном вскармливании, нельзя исключить и микрохимеризм [38, 39]. Высказанная нами гипотеза о роли стволовых клеток грудного молока в развитии и становлении контрактильности ЛЖ в перспективе может пролить свет на взаимодействие между матерью и ребенком после рождения, определить роль грудного вскармливания в формировании состояния здоровья и предотвращении заболеваний ребенка в более позднем возрасте [40]. Поскольку клетки грудного молока кормящей женщины жизнеспособны в момент их потребления ребенком в процессе грудного вскармливания, то, следовательно, дальнейшее изуче-

ние эффектов их влияния на организм обусловит изменения не только традиционных представлений о биологии лактации и физиологии грудного вскармливания, но и о физиологии постнатального развития контрактильности ЛЖ в целом [4, 6]. Междисциплинарный подход, изучение грудного молока с точки зрения сложной биосистемы, а не только как источника питательных веществ, помогут объяснить влияние характера вскармливания детей до года на процессы постнатального роста и развития тканей детского сердца в условиях фактора недоношенности в анамнезе. Полученные данные о влиянии характера вскармливания на становление торсионных механизмов ЛЖ постнатально у детей, рожденных глубоконедошенными, постнатально не противоречат результатам A.J. Lewandowski и соавт. [4, 41–43] о положительном влиянии грудного вскармливания на функциональные способности миокарда и фенотип сердечно-сосудистой системы у взрослых добровольцев, рожденных недоношенными. С нашей точки зрения, представленные результаты распределения вариантов скручивания ЛЖ в зависимости от характера вскармливания в течение первого года жизни детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, могут свидетельствовать о замедлении роста и изменении закономерностей тканевой дифференцировки (не всегда позитивного свойства) верхушки детского сердца, наиболее выраженного у детей, вскармливаемых только детскими смесями в течение первого года жизни, а также об особенностях роста и тканевой дифференцировки областей митрального клапана и папиллярных мышц в данных клинических группах.

Таким образом, установлено влияние характера вскармливания в течение первого года жизни детей на особенности постнатального роста и развития ткани сердца (ротацию на уровне базальных, апикальных сегментов и ПМ при различных типах скручивания ЛЖ) у детей в возрасте от одного года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Выводы

Частота выявления четырех типов скручивания ЛЖ ассоциирована с характером вскармливания детей, рожденных с очень низкой или экстремально низкой массой тела, в течение первого года жизни. У детей, рожденных глубоконедошенными, находившихся на естественном вскармливании, 1-й («взрослый») тип скручивания ЛЖ установлен в 75,0%, 4-й тип – в 12,5% случаев, «детские» типы скручивания ЛЖ – в 8,33 и 4,17% соответственно. При смешанном вскармливании в течение первого года жизни 1-й и 4-й типы скручивания ЛЖ выявлены у 40,64 и 21,88% детей, «детские» типы скручивания в 18,75 и 18,75% случаев соответственно. При искусственном виде вскармливания в течение первого года жизни распределение типов скручивания ЛЖ у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, составило 34,38; 3,13; 21,88 и 40,69% соответственно.

Литература / References

1. Zaitsev K.V., Mezheritskii S.A., Stepanenko N.P., Gostyukhina A.A., Zhukova O.B., Kondrat'eva E.I. et al. Immunological and phenotypic characterization of cell constituents of breast milk. *Cell Tiss. Biol.* 2016;10(5):410–415. DOI: 10.1134/S1990519X1605014X.

2. Hosseini S.M., Talaie-Khozani T., Sani M., Owrangi B. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons. *Neurology Research International*. 2014;(84):807896. DOI: 10.1155/2014/807896.

3. Briere C.E., Jensen T., McGrath J.M., Young E.E., Finck C. Stem-like cell characteristics from breast milk of mothers with preterm infants as com-

- pared to mothers with term infants. *Breastfeed. Med.* 2017;12:174–179. DOI: 10.1089/bfm.2017.0002.
4. Lewandowski A.J., Lamata P., Francis J.M., Piechnik S.K., Ferreira V.M., Boardman H. et al. Breast milk consumption in preterm neonates and cardiac shape in adulthood. *Pediatrics.* 2016;138(1):e20160050. DOI: 10.1542/peds.2016-0050.
 5. Zhou J., Shukla V.V., John D., Chen C. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1576–1586. DOI: 10.1542/peds.2015-2372.
 6. Hassiotou F., Hepworth A.R., Williams T.M., Twigger A.J., Perrella S., Lai C.T. et al. Breastmilk cell and fat contents respond similarly to removal of breastmilk by the infant. *PLoS One.* 2013;8(11):e78232. DOI: 10.1371/journal.pone.0078232.
 7. Allah S.H.A., Shalaby S.M., El-Shal A.S., El Nabtety S.M., Khamis T., Rhman S.A.A. et al. Breast milk MSCs: An explanation of tissue growth and maturation of offspring. *IUBMB Life.* 2016;68(12):935–942. DOI: 10.1002/iub.1573.
 8. Pichiri G., Lanzano D., Piras M., Dessi A., Reali A., Puddu M. et al. Human breast milk stem cells: A new challenge for perinatologists. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2016;5(1):e050120. DOI: 10.7363/050120.
 9. Kakulas F. Breast milk: a source of stem cells and protective cells for the infant. *Infant.* 2015;11(6):187–191.
 10. Hassiotou F., Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin. Anat.* 2013;26(1):29–48. DOI: 10.1002/ca.22165.
 11. Sani M., Hosseini S.M., Salmannejad M., Aleahmad F., Ebrahimi S., Jahanshahi S. et al. Origins of the breast milk derived cells; an endeavor to find the cell sources. *Cell Biology International.* 2015;39(5):611–618. DOI: 10.1002/cbin.10432.
 12. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V., Lysikova E.A., Skuratovska L.N., Deykin A.V. et al. Stem cells in human breast milk. *Hum. Cell.* 2019;32(3):223–230. DOI: 10.1007/s13577-019-00251-7.
 13. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013;60(1):49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
 14. Schanler R.J., Hurst N.M., Lau C. The use of human milk and breastfeeding in premature infants. *Clin. Perinatol.* 1999;26(2):379–398.
 15. Siafakas C.G., Anatolitou F., Fusunyan R.D., Walker W.A., Sanderson I.R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is present in human breast milk and its receptor is present on intestinal epithelial cells. *Pediatr. Res.* 1999;45(5-1):652–657. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00007.
 16. Kaingade P.M., Somasundaram I., Nikam A.B., Sarang S.A., Patel J.S. Assessment of growth factors secreted by human breastmilk mesenchymal stem cells. *Breastfeed. Med.* 2016;11(1):26–31. DOI: 10.1089/bfm.2015.0124.
 17. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013;60(1):49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
 18. Donovan S.M., Odle J. Growth factors in milk as mediators of infant development. *Annu. Rev. Nutr.* 1994;14:147–167. DOI: 10.1146/annurev.nu.14.070194.001051.
 19. Playford R.J., Macdonald C.E., Johnson W.S. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72(1):5–14. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.5.
 20. Dvorak B., Fituch C.C., Williams C.S., Hurst N.M., Schanler R.J. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr. Res.* 2003;54(1):15–19. DOI: 10.1203/01.PDR.0000065729.74325.71.
 21. Ruiz L., Espinosa-Martos I., García-Carral C., Manzano S., McGuire M.K., Meehan C.L. et al. What's normal? Immune profiling of human milk from healthy women living in different geographical and socioeconomic settings. *Front. Immunol.* 2017;30(8):696. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00696.
 22. Sanada F., Kim J., Czarna A., Chan N.Y., Signore S., Ogórek B. et al. c-Kit-positive cardiac stem cells nested in hypoxic niches are activated by stem cell factor reversing the aging myopathy. *Circ. Res.* 2014;114(1):41–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302500.
 23. Rodríguez-Lopez M., Osorio L., Acosta-Rojas R., Figueras J., Cruz-Lemini M., Figueras F. et al. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. *Pediatr. Res.* 2016;79(1):100–106. DOI: 10.1038/pr.2015.182.
 24. Ikeda N., Shoji H., Murano Y., Mori M., Matsunaga N., Sugauma H. et al. Effects of breastfeeding on the risk factors for metabolic syndrome in preterm infants. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2014;5(6):459–464. DOI: 10.1017/S2040174414000397.
 25. Fleith M., Clandinin M.T. Dietary PUFA for preterm and term infants: Review of clinical studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2005;45(3):205–209. DOI: 10.1080/10408690590956378.
 26. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.; 2019:206. National program for optimization of feeding of infants in the first year of life in the Russian Federation: Methodical Recommendations. Moscow; 2019:206 (In Russ.).
 27. American Academy of Pediatrics SoB. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827–841. DOI: 10.1542/peds.2011-3552.
 28. Ligi I., Simoncini S., Tellier E., Vassallo P.F., Sabatier F., Guillet B. et al. A switch toward angiostatic gene expression in pairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood.* 2011;118(6):1699–1709. DOI: 10.1182/blood-2010-12-325142.
 29. Delfosse N.M., Ward L., Lagomarcino A.J., Auer C., Smith C., Meinzenderr J. et al. Donor human milk largely replaces formula-feeding of preterm infants in two urban hospitals. *J. Perinatol.* 2013;33(6):446–451. DOI: 10.1038/jp.2012.153.
 30. Mizuno K., Sakurai M., Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: questionnaire survey of neonatologists. *Pediatr. Int.* 2015;57(4):639–644. DOI: 10.1111/ped.12606.
 31. Jang H.L., Cho J.Y., Kim M.J., Kim E.J., Park E.Y., Park S.A. et al. The experience of human milk banking for 8 years: Korean perspective. *J. Korean Med. Sci.* 2016;31(11):1775–1783. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1775.
 32. Kim J., Unger S. Human milk banking. *Pediatr. Child Health.* 2010;15(9):595–602.
 33. Landers S., Hartmann B.T. Donor human milk banking and the emergence of milk sharing. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013;60(1):247–260. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.009.
 34. Updegrave K. Nonprofit human milk banking in the United States. *J. Midwifery Womens Health.* 2013;58(5):502–508. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2012.00267.x.
 35. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;16(3):233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
 36. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017;(1):39–53. Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Left ventricle rotation and twist in children and adolescents born full-term. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2017;1:39–53 (In Russ.).
 37. Gonzalez-Tendero A., Zhang C., Balicevic V., Cárdenes R., Loncaric S., Butakoff C. et al. Whole heart detailed and quantitative anatomy, myofibre structure and vasculature from X-ray phase-contrast synchrotron radiation-based micro computed tomography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;18(7):732–741. DOI: 10.1093/ehjci/jev314.
 38. Kinder J.M., Stelzer I.A., Arck P.C., Way S.S. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(8):483–494. DOI: 10.1038/nri.2017.38.
 39. Abd Allah S.H., Shalaby S.M., El-Shal A.S., El Nabtety S.M., Khamis T., Abd El Rhman S.A. et al. Breast milk MSCs: An explanation of tissue growth and maturation of offspring. *IUBMB Life.* 2016;68(12):935–942. DOI: 10.1002/iub.1573.
 40. Faa G., Fanos V., Puddu M., Reali A., Dessi A., Pichiri G. et al. Breast milk stem cells: Four questions looking for an answer. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2016;5(2):e050203. DOI: 10.7363/050203.
 41. Burchert H., Lewandowski A.J. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: Is it time for a new cardiomyopathy? *Curr. Treat Options Cardio. Med.* 2019;21(2):8. DOI: 10.1007/s11936-019-0712-9.
 42. Lewandowski A.J., Augustine D., Lamata P. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation.* 2013;127(2):197–206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920.
 43. Lewandowski A.J. Cardiac remodeling in preterm-born adults: Long-term benefits of human milk consumption in preterm neonates. *Breastfeed. Med.* 2018;13(S1):S3–S4. DOI: 10.1089/bfm.2018.29071.ajl.

Информация о вкладе авторов

Павлюкова Е.Н. – идея, формирование гипотезы, дизайна исследования, выполнение эхокардиографии, проверка данных постпроцессинговой обработки серошкального изображения левого желудочка, проверка статистических результатов, подготовка публикации.

Колосова М.В. – идея, формирование гипотезы, дизайна исследования, анализ амбулаторных карт и осмотр детей, отбор детей по критерию исследования проверка статистических результатов, подготовка публикации.

Неклюдова Г.В. – набор первичного материала, выполнение постпроцессинговой обработки серошкального изображения левого желудочка, создание базы данных, выполнение статистического анализа, участие в подготовке публикации.

Карпов Р.С. – общее руководство и консультирование идеи, гипотезы статьи, полученных результатов.

Сведения об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Колосова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5550-5925.
E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7556-9379.
E-mail: lv-gal@mail.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, научный руководитель, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7011-4316.
E-mail: tyk@cardio-tomsk.ru.

 **Павлюкова Елена Николаевна**, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Pavlyukova E.N. – generation of research idea and hypothesis, study design, echocardiography studies, verification of data of post-processing processing of gray-scale images of the left ventricle, and verification of statistical results.

Kolosova M.V. – generation of research idea and hypothesis, study design, outpatient medical record analysis, examination of children, selection of children according to the research criterion, and verification of statistical results.

Neklyudova G.V. – accumulation of primary material, performing post-processing processing of gray-scale image of the left ventricle, creating the database, and performing statistical analysis.

Karpov R.S. – general guidance and consultation for the study concept, research hypotheses, and obtained results.

Information about the authors

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3081-9477.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Outpatient Pediatrics with Course of Propedeutics of Childhood Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-5550-5925.
E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Galina V. Neklyudova, Postgraduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7556-9379.
E-mail: lv-gal@mail.ru.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7011-4316.
E-mail: tyk@cardio-tomsk.ru.

 **Elena N. Pavlyukova**, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Received August 03, 2020

Поступила 03.08.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85>
УДК 612.171.1:616.124.2]-073.43.8

Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии

В.Э. Олейников, Ю.Г. Смирнов, В.А. Галимская, Е.А. Гундарев, Н.В. Бурко

Пензенский государственный университет,
440026, Российская Федерация, Пенза, ул. Красная, 40

Аннотация

Рассматриваются причины, по которым характеристики сократимости левого желудочка (ЛЖ), в частности пиковые показатели глобальной продольной деформации (GLS), полученные с помощью 2D спекл-эхокардиографии (ЭхоКГ), не получили широкого распространения в клинической практике. Проанализированы новые показатели, предложенные для оценки сократительной функции ЛЖ на основе продольной деформации, с учетом вклада отдельных сегментов. Показано, что перспективным направлением изучения контрактильной функции ЛЖ является определение показателей миокардиальной работы, характеризующей взаимосвязь между сократительной и насосной функцией. Представлен анализ постсистолического индекса деформации (Post systolic Strain Index – PSI), клиническое применение которого нашло отражение в работах по изучению жизнеспособного миокарда в условиях ишемии и для оценки эффективности ресинхронизирующей терапии (CRT).

Ключевые слова:	глобальная продольная деформация, сегментарная продольная деформация, 2D спекл-трекинг, эхокардиография, миокардиальная работа, постсистолическое сокращение миокарда.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А., Гундарев Е.А., Бурко Н.В. Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):79–85. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85 .

New capabilities in assessing the left ventricular contractility by two-dimensional speckle tracking echocardiography

Valentin E. Oleynikov, Yuriy G. Smirnov, Vera A. Galimskaya, Evgeniy A. Gundarev, Nadezhda V. Burko

Penza State University,
40, Krasnaya str., Penza, 440026, Russian Federation

Abstract

This work reviews the reasons why the characteristics of left ventricular (LV) contractility, in particular, and 2D speckle echocardiography-based peak rates of global longitudinal strain (GLS), are not widely used in clinical practice. Authors present the analysis of new indicators proposed for the assessment of LV contractile function based on longitudinal strain taking into account the involvement of individual segments. The authors show that the assessment of myocardial work indicators characterizing the relationships between contractile and pump functions is a promising approach for the study of LV contractile

Олейников Валентин Эливич, e-mail: v.oleynikov@gmail.com.

function. The analysis of postsystolic strain index (PSI) is presented to illustrate its clinical implementation in the studies of viable myocardium in ischemic conditions and evaluating the effectiveness of cardiac resynchronization therapy (CRT).

Keywords:	global longitudinal strain, segmental longitudinal strain, 2D speckle tracking, echocardiography, myocardial work, post-systolic myocardial shortening.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Oleynikov V.E., Smirnov Y.G., Galimskaya V.A., Gundarev E.A., Burko N.V. New capabilities in assessing the left ventricular contractility by two-dimensional speckle tracking echocardiography. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):79–85. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85 .

Введение

Функция контрактильности имеет два аспекта, которые следует учитывать при ее оценке у больных сердечно-сосудистой патологией: это сила сокращения миокарда желудочков, обеспечивающая достаточный градиент давления для открытия клапанов сердца, и деформация, которая определяет фактический сердечный выброс [1, 2].

Очевидны ограничения использования традиционных показателей в оценке контрактильной функции сердца, в частности таких, как фракция выброса (ФВ) [3, 4], которая является глобальным индексом, не учитывающим сегментарные взаимодействия, которые вносят немаловажный вклад в насосную функцию сердца [1, 3–8].

Современная методика 2D эхокардиографии (ЭхоКГ), основанная на регистрации спеклов (пятен), позволяет получать количественные значения деформации отдельных сегментов левого желудочка (ЛЖ) в продольном, циркулярном и радиальном направлениях, что отличает ее от тканевого доплера [9].

Показатель пиковой глобальной продольной деформации (GLS), полученный с помощью 2D спекл-ЭхоКГ, обладает достаточно высокой чувствительностью в диагностике ишемических поражений, что подтверждено в ряде работ [10–12]. Также именно деформация в продольном направлении наиболее статистически значимо регистрируется с помощью 2D ЭхоКГ в отличие от других видов стрейна [13]. Однако этот показатель имеет серьезные недостатки, так как не отражает локализацию очаговых поражений и не учитывает вклад отдельных сегментов в общую сократимость сердца на протяжении сердечного цикла. Показатели глобальной деформации могут быть неточными, если слишком много значений сегментарной деформации исключаются из анализа из-за некорректных измерений [14, 15]. Существенным недостатком продольной деформации является ее зависимость от пред- и постнагрузки. Так, при увеличении постнагрузки деформационные показатели снижаются и уже не отражают истинной сократительной функции миокарда [16].

Постсистолическое сокращение

Для более глубокого понимания физиологии сокращения миокарда и разработки диагностических критериев при различных заболеваниях сердца необходим комплексный подход к анализу деформационных показателей, в том числе зависимости сократимости сегмента от времени в течение сердечного цикла. Очевидно, что систолическая дисфункция ЛЖ может быть обусловлена как снижением абсолютного значения пиковых показателей деформации, так и несинхронным сокращением отдельных сегментов [17].

Как видно из представленных графиков, пиковые значения продольной деформации могут приходиться на период систолы, и тогда сокращение данного сегмента (peak systolic) вносит максимально возможный вклад в работу ЛЖ (рис. 1). Однако максимум деформации может приходиться и на постсистолический период, тогда потенциальная энергия сокращения такого сегмента (post systolic) лишь частично используется в сердечном выбросе.

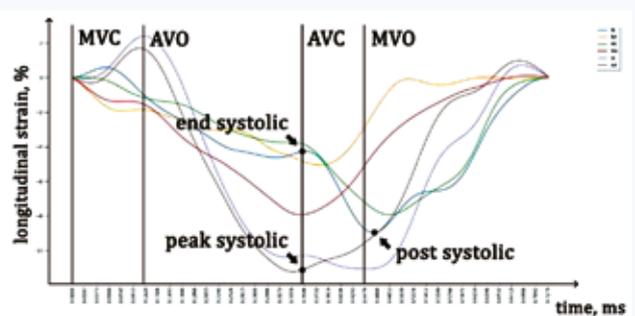


Рис. 1. График временной зависимости продольной деформации с указанием ее пиковых систолических и постсистолических значений в разных сегментах левого желудочка у больного инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)

Примечание: peak systolic – пиковое систолическое значение продольной деформации отдельного сегмента; post systolic – максимальная постсистолическая деформация; end systolic – значение продольного стрейна сегмента в момент AVC, в котором максимальное значение деформации приходится на постсистолический период. AVC – момент закрытия аортального клапана; AVO – момент открытия аортального клапана; MVC – момент закрытия митрального клапана; MVO – момент открытия митрального клапана.

Fig. 1. Time dependence plot of longitudinal strain with an indication of peak systolic and post systolic values in different left ventricular segments in a STEMI patient

Note: peak systolic – peak systolic value of longitudinal strain in individual segment, post systolic – maximum post systolic strain; end systolic – the value of longitudinal strain in segment; at AVC moment at which the maximum value of deformation occurs in the post-systolic period. AVC – aortic valve closure; AVO – aortic valve opening; MVC – mitral valve closure, MVO – mitral valve opening.

Согласно классической теории механики сокращения сердца, укорочение продольных волокон миокарда может продолжаться и в диастолу [18]. У здоровых лиц имеются единичные сегменты, максимальная деформация которых приходится на постсистолический период. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией таких сегментов значительно больше [1, 2]. Если имеет место постсистолическое сокращение большого количества сегментов, то ЛЖ укорачивается и уменьшается во время диастолы, тогда как должно происходить его расслабление

и увеличение объема. Это приводит к повышению конечного диастолического давления и снижению объема наполнения ЛЖ.

Постсистолический индекс деформации (PSI) для отдельного сегмента может быть рассчитан по формуле:

$$PSI = \frac{\epsilon_{ps} - \epsilon_{es}}{\epsilon_{ps}}$$

где ϵ_{ps} – пиковое постсистолическое значение деформации (peak post systolic) в отдельном сегменте, а ϵ_{es} – значение сократимости в момент конца систолы (end systolic), см. рис. 1 [14]. Глобальный постсистолический индекс деформации рассчитывается как среднее арифметическое сегментарных показателей.

Очевидно, что влияние постсистолического сокращения на внутрисердечную гемодинамику определяется количеством сегментов в которых оно наблюдается. Если таких сегментов много, что встречается при ишемии и повреждении миокарда [2], продолжающееся после закрытия аортального клапана их укорочение негативно влияет на систолу, возможно, снижая ударный объем.

Временная задержка максимального стрейна (time to peak) – это промежуток времени от AVC до момента наступления максимальной пиковой деформации сегмента (рис. 2).

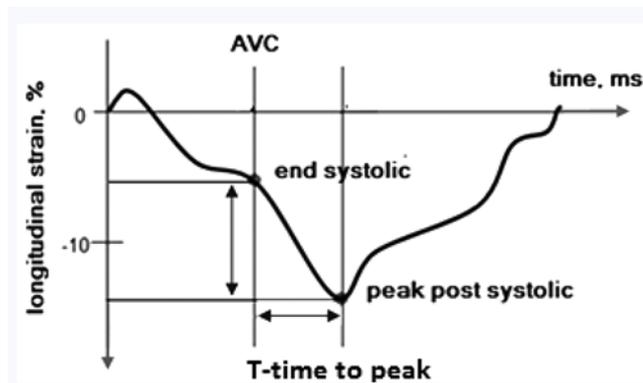


Рис. 2. График временной зависимости продольной деформации с указанием амплитудной и временной задержки ее максимального значения в отдельном сегменте левого желудочка

Примечание: end systolic – значение продольного стрейна сегмента в момент AVC, в котором максимальное значение деформации приходится на постсистолический период; peak post systolic – максимальная постсистолическая деформация; T-time to peak – время до пика продольной деформации.

Fig. 2. Time dependence plot of longitudinal strain with an indication of amplitude and time delay of its maximum value in a separate left ventricular segment

Note: end systolic – the value of the longitudinal strain of the segment at the time of AVC at which the maximum strain value occurs in the post-systolic period; peak post systolic – maximum postsystolic strain; T-time to peak – time to peak longitudinal strain.

Временная задержка деформации может рассматриваться как один из механизмов нарушения диастолической функции ЛЖ, влияющих на расслабление миокарда, так как релаксация отдельных сегментов продолжается после MVO в течение всей фазы раннего наполнения ЛЖ. Поскольку диастолическая релаксация происходит в энергозависимую фазу сердечного цикла, постсистолическое сокращение усугубляет нарушенные метаболические процессы в ишемизированном миокарде. По мнению ряда авторов, диастолическая дисфункция ЛЖ является патофизиологическим механизмом, лежащим

в основе синдрома сердечной недостаточности с сохраненной ФВ [19], поэтому дальнейшее изучение влияния постсистолических сокращений на диастолу заслуживает внимания при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, осложняющихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Единичные исследования указывают на то, что этот показатель лучше предсказывает реакцию на ресинхронизирующую терапию (CRT), чем время (SD) до пиковой скорости миокарда, определяемое с помощью тканевой доплерографии [20].

В небольших исследованиях PSI и время до пика продольной деформации рассматривались как предикторы диагностики ишемизированных сегментов у пациентов с коронарной патологией [21, 22]. Несколько клинических исследований показали превосходство PSI над стресс-ЭхоКГ с добутамином в диагностике острой ишемии миокарда [23, 24].

С другой стороны, постсистолическое сокращение волокон миокарда может указывать на жизнеспособный миокард и возможность восстановления систолической функции ЛЖ после реперфузии миокарда [25–27]. В исследовании Н. Skulstad и соавт., где у экспериментальных животных индуцировали разную степень ишемии миокарда путем стеноза и окклюзии передней нисходящей коронарной артерии (ПНА), определяли наличие активного компонента в постсистолическом сокращении методом сономикрометрии и тканевой доплерографии. Стеноз ПНА сопровождался гипокинезом миокарда и увеличением постсистолического укорочения с $1,1 \pm 0,3\%$ до $4,2 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Окклюзия ПНА приводила к дискинезу, но в первые 1–3 мин постсистолическое укорочение увеличивалось дополнительно до $8,2 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). Укорочение akinетического сегмента при падении давления во время изоволюмического расслабления свидетельствовало о пассивном компоненте сокращения, в то время как кривая «давление – длина сегмента ЛЖ» в первые 1–3 мин смещалась вверх на $14,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. относительно полностью расслабленного сегмента, что подтверждало существенный вклад активного компонента [28].

Результаты исследований [29, 30] показывают, что PSI, определяемый у пациентов в раннем периоде острого коронарного синдрома (ОКС) после успешной реваскуляризации, является сильным и независимым фактором риска развития ХСН. По результатам наблюдения в течение 3,7 лет после ОКС у 155 человек (36%) из 428 регистрировали развитие ХСН. PSI в этой группе пациентов составлял 22% против 12% ($p < 0,001$), увеличивая в 1,61 раза (95% ДИ: 1,21–2,12; $p = 0,001$) риск развития ХСН [29].

Работы Р. Lim и соавт. показали высокое прогностическое значение PSI для оценки эффективности CRT у пациентов с ХСН. У 100 пациентов с ХСН (ФВ = $26 \pm 9\%$) значение $PSI \geq 25\%$ предсказывало положительную реакцию на CRT, сопровождающуюся обратным ремоделированием ЛЖ [14, 30]. Однако в многоцентровом исследовании показатель PSI и другие ЭхоКГ параметры не продемонстрировали статистически значимой предикторной способности предсказывать клинический ответ на CRT [31].

Миокардиальная работа (Myocardial work)

Остается малоизученным вопрос зависимости деформационных характеристик ЛЖ от его объемных значений, так как показатели деформации миокарда не отражают

изменения пред- и постнагрузки [16, 32]. В частности, предложен показатель миокардиальной работы, основанный на анализе зависимости «давление – деформация» для характеристики взаимосвязи между сократительной и насосной функцией ЛЖ [17, 32, 33]. Миокардиальная работа представляет собой новый инструмент для более точной оценки систолической функции ЛЖ при недостаточной информативности ФВ и GLS. Это важно, так как во многих исследованиях было показано, что площадь кривой «давление – объем» линейно коррелирует с потреблением миокардом кислорода [34–36].

В работах К. Russell и соавт. [17] предложены новые характеристики региональной и глобальной работы сердца для оценки вклада отдельных сегментов в насосную функцию ЛЖ. Расчет работы основывается на анализе площади петли силы – длины сегмента и отражает региональную работу миокарда и потребление кислорода. Вместо показателя силы использовали значения давления, полученные неинвазивным методом Короткова, ранее подтвержденные высокими корреляционными связями в экспериментах с помощью инвазивной сонометрии у беспородных собак [17]. Миокардиальная работа оценивалась на временном промежутке сердечного цикла от закрытия митрального клапана (MVC) до его открытия (MVO). Кривые деформации и давления были синхронизированы по точкам (моментам) сердечного цикла, соответствующим клапанным событиям. Площадь

контура служила индексом региональной и глобальной миокардиальной работы (GWI), который рассчитывается, как и другие показатели работы, с помощью программного обеспечения Echopac (GE, USA), рисунок 3.

Различают положительную работу (W_{pos}), которая представляет собой сумму всех работ, выполненных во время сокращения сегмента; представлена положительным числом, и отрицательную работу (W_{neg}) – сумму всех работ, выполненных при удлинении сегмента. Несмотря на то, что W_{neg} имеет отрицательное значение, этот показатель представлен положительным числом, чтобы облегчить понимание относительных различий между отрицательной и положительной работой. С другой стороны, миокардиальную работу можно определить как конструктивную и потерянную. Конструктивную работу характеризует показатель global constructive work (GCW, mmHg %), который рассчитывается как сумма работ всех сегментов, выполненных во время укорочения волокон в систолу и отрицательной работы во время удлинения в фазу изоволюметрического расслабления.

Потерянную работу характеризует показатель global wasted work (GWW, mmHg %), который рассчитывается как сумма отрицательной работы всех сегментов во время удлинения в систолу и положительной работы всех сегментов во время укорочения в диастолу. Показатель эффективности глобальной работы (global work ejection – GWE) рассчитывается как $GCW/(GCW + GWW)$, % (см. рис. 3).

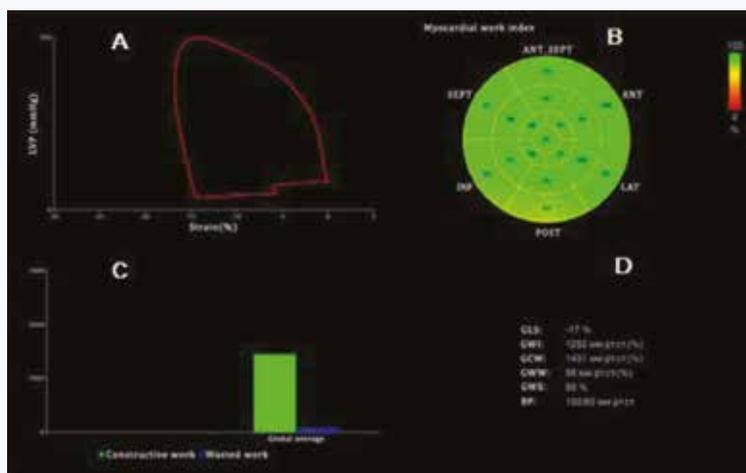


Рис. 3. Параметры работы миокарда методом 2D эхокардиографии в интерфейсе Echopack у пациента Р., перенесшего инфаркт миокарда
Примечание: А – петля давления-деформации ЛЖ; В – бычий глаз GWI; С – гистограмма, представляющая GCW и GWW; D – результаты анализа работы миокарда; GCW – глобальная конструктивная работа; GWE – эффективность глобальной работы; GWI – глобальный индекс работы; GWW – глобальная потерянная работа (собственное наблюдение).

Fig. 3. Parameters of myocardial work by 2D echocardiography in the Echopack interface in patient P. after myocardial infarction
Note. A – LV pressure-strain loop; B – bovine eye GWI; C – a histogram representing GCW and GWW; D – myocardial work analysis. GCW – global constructive work; GWE – global work efficiency; GWI – Global Work Index; GWW is a global wasted work (own observation)

Крупное европейское проспективное многоцентровое исследование NORRE было посвящено выявлению референсных значений показателей работы миокарда у здоровых взрослых лиц и изучению влияния возраста и пола среди 226 здоровых добровольцев. Самые низкие значения GWI у мужчин и женщин составили 1650 и 1544 mmHg (%), а для показателя GWE – 90 и 91% соответственно. Наибольшее значение GWW – 238 у мужчин и 239 mmHg у женщин. У мужчин регистрировались более низкие значения GWE и более высокие значения GWW,

а показатели GWI и GCW значительно увеличивались с возрастом у женщин [37].

Эффективная работа ЛЖ у больных с диссинхронией сокращения миокарда снижается из-за растяжения поврежденных сегментов в фазу изоволюметрического сокращения, в результате чего энергия миокарда тратится на удлинение поврежденных сегментов. Это приводит к прогрессирующему истощению тканевого обмена сердца и, как следствие, снижению эффективности сердечного выброса. J. Chan и соавт. установили, что пациенты

с артериальной гипертензией имели статистически значимо более низкий GWI ЛЖ по сравнению с контрольной группой при нормальных значениях ФВ и GLS [16]. В ряде исследований показатели миокардиальной работы являлись дополнительными важными критериями отбора и контроля при проведении CRT [38–40]. К. Russel и соавт. в качестве критерия эффективности CRT и положительного влияния на сократимость миокарда у пациентов с ХСН и блокадой левой ножки пучка Гиса предложили использование коэффициента потерянной работы [17]. Е. Galli и соавт. по результатам 4-летнего наблюдения 166 пациентов с ХСН после перенесенной CRT установили, что значение показателя $CW \leq 888$ mmHg увеличивает риск сердечной смерти в 4,23 раза (95% ДИ: 1,08–16,5; $p = 0,03$) [38]. Оптимистические результаты по использованию различных показателей работы в качестве маркеров эффективности CRT в многочисленных небольших исследовательских проектах должны быть подтверждены в многоцентровом исследовании по тестированию этих параметров.

В работе R. Manganaro и соавт. выявлена статистически значимая корреляция между показателями работы и деформационными характеристиками миокарда у 226 здоровых субъектов (45 ± 13 лет). Наибольшая корреляция наблюдалась между GCW и GLS (–0,55; $p < 0,001$) [41]. Интересные результаты представлены в исследовании Е. Вое, где была продемонстрирована большая чувствительность и специфичность индекса регионарной работы миокарда (81 и 82%) против GLS (78 и 65% соответственно) в способности выявлять коронарную окклюзию у больных инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [42]. М. El Mahdiui и соавт. исследовали 4 группы пациентов ($n = 120$): 1 – здоровые без факторов риска, 2 – без структурных изменений сердца, но с факторами риска, 3 – постинфарктные пациенты без ХСН, 4 – пациенты с ХСН со сниженной ФВ ($\leq 40\%$). GWE среди здоровых лиц статистически значимо не отличались (96,0% против 96,0%; $p = 0,589$). Эффективность глобальной работы миокарда ЛЖ была статистически значи-

мо меньше у постинфарктных пациентов (96,0% против 93,0%; $p < 0,001$) и значительно снижена у пациентов с ХСН (96,0% против 69,0%; $p < 0,001$) [43]. Таким образом, показатель GWE отражал состояние систолической функции ЛЖ при ХСН с различными уровнями ФВ, а GWI показал преимущество перед GLS в неинвазивной диагностике состояния коронарного русла.

Заключение

В последние два десятилетия 2D спекл-эхокардиография стремительно развивается, благодаря чему клиницисты получают дополнительную важную информацию о контактильности миокарда. Новые перспективы более полной характеристики сократительной функции ЛЖ при различных заболеваниях открывают исследования, посвященные детальной оценке работы миокарда. Вместе с тем в настоящее время ограничения этой методики состоят в том, что показатели миокардиальной работы ЛЖ рассчитываются только на основании продольной деформации без учета других компонентов биомеханики сокращения сердца. Появление трехмерной (3D) эхокардиографии, вероятно, позволит получать более полное представление о работе ЛЖ вследствие комплексного анализа всех видов деформации – продольной, циркулярной, радиальной, а также ротации и скручивания.

В обзоре представлены подходы к анализу сократимости миокарда ЛЖ с учетом вклада в нее отдельных сегментов. Предложенные характеристики, с одной стороны, описывают сократимость каждого сегмента в отдельности, с другой стороны, дают возможность судить о контрактильной функции миокарда ЛЖ в целом. Эти показатели, позволяющие изучать механизмы контрактильности миокарда, требуют дальнейшего тестирования у больных с сердечно-сосудистой патологией. Концепция использования совокупности показателей сократительной функции миокарда открывает интересные перспективы изучения компенсаторных возможностей сердца и персонализации лечебно-диагностической тактики.

Литература / References

- Codreanu I., Pegg T., Selvanayagam J.B., Robson M., Rider O.J., Dasanu C.A. et al. Normal values of regional and global myocardial wall motion in young and elderly individuals using navigator gated tissue phase mapping. *Age (Dordr.)*. 2014;36(1):231–241. DOI: 10.1007/s11357-013-9535-x.
- Fabiani I., Pugliese N.R., Santini V., Conte L., Bello V. Speckle-tracking imaging, principles and clinical applications: A review for clinical cardiologists. *Intech. Open*. 2016:104. DOI: 10.5772/64261.
- Baicu C.F., Zile M.R., Aurigemma G.P., Gaasch W.H. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:2306–2312. DOI: 10.1161/01.CIR.0000164273.57823.26.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
- Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. DOI: 10.1001/jama.289.2.194.
- Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011;32(6):670–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426.
- Oleinikov V., Galimskaya V., Golubeva A., Kupriyanova S. Global strain of left ventricular myocardium and ejection fraction in STEMI patients. *Eur. J. Heart Failure*. 2018;20(S1):40.
- Galimskaya V., Kupriyanova S., Dolgarev I., Golubeva A., Oleinikov V. The heart contractile function and left ventricular ejection fraction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2018;25(2):s19.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., Belohlavek M., Cardim N.M., Derumeaux G. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011;24(3):277–313. DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
- Kvisvik B., Aagaard E.N., Mørkrid L., Røsjø H., Lyngbakken M., Smedsrud M.K. et al. Mechanical dispersion as a marker of left ventricular dysfunction and prognosis in stable coronary artery disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;35(7):1265–1275. DOI: 10.1007/s10554-019-01583-z.
- Al Saikhan L., Park C., Hardy R., Hughes A. Prognostic implications of left ventricular strain by speckle-tracking echocardiography in the general population: A meta-analysis. *Vasc. Health Risk Manag.* 2019;15:229–251. DOI: 10.2147/VHRM.S206747.
- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
- Chimura M., Yamada S., Yasaka Y., Kawai H. Improvement of left ventricular function assessment by global longitudinal strain after successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217092. DOI: 10.1371/journal.pone.0217092.

13. Oleynikov V.E., Galimskaya V.A., Kupriyanova S.N., Burko N.V. Use of the Speckle tracking method for determining global parameters of heart contractility in healthy individuals. *Methods X*. 2018;5:125–135. DOI: 10.1016/j.mex.2018.01.011.
14. Lim P., Buakhamsri A., Popovic Z.B., Greenberg N.L., Patel D., Thomas J.D. et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2008;118(11):1130–1137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750190.
15. Aurigemma G.P., Zile M.R., Gaasch W.H. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006;113(2):296–304. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.481465.
16. Chan J., Edwards N.F.A., Khandheria B.K., Shiino K., Sabapathy S., Anderson B. et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(1):31–39. DOI: 10.1093/ehjci/eyj131.
17. Russell K., Eriksen M., Aaberge L., Wilhelmsen N., Skulstad H., Gjesdal O. et al. Assessment of wasted myocardial work: A novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2013;305(7): H996–1003. DOI: 10.1152/ajpheart.00191.2013.
18. Chung C.S., Shmuylovich L., Kovács S.J. What global diastolic function is, what it is not, and how to measure it. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2015;30(9):H1392–406. DOI: 10.1152/ajpheart.00436.2015.
19. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
20. Scheffer M.G., van Dessel P.F., van Gelder B.M., Sutherland G.R., van Hemel N.M. Peak longitudinal strain delay is superior to TDI in the selection of patients for resynchronisation therapy. *Neth. Heart J*. 2010;18(12):574–582. DOI: 10.1007/s12471-010-0838-6.
21. Ozawa K., Funabashi N., Nishi T., Takahara M., Fujimoto Y., Kamata T. et al. Differentiation of infarcted, ischemic, and non-ischemic LV myocardium using post-systolic strain index assessed by resting two-dimensional speckle tracking transthoracic echocardiography. *Int. J. Cardiol*. 2016;219:308–311. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.007.
22. Ozawa K., Funabashi N., Nishi T., Takahara M., Fujimoto Y., Kamata T. et al. Resting multilayer 2D speckle-tracking TTE for detection of ischemic segments confirmed by invasive FFR part-2, using post-systolic-strain-index and time from aortic-valve-closure to regional peak longitudinal-strain. *Int. J. Cardiol*. 2016;217:149–155. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.153.
23. Celutkienė J., Sutherland G.R., Laucevicius A., Zakarkaitė D., Rudys A., Grabauskiene V. Is post-systolic motion the optimal ultrasound parameter to detect induced ischaemia during dobutamine stress echocardiography? *Eur. Heart J*. 2004;25(11):932–942. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.005.
24. Kukulski T., Jamal F., Herbots L., D'hooge J., Bijnsens B., Hatle L. et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements: A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;41(5):810–819. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02934-0.
25. Hosokawa H., Sheehan F.H., Suzuki T. Measurement of postsystolic shortening to assess viability and predict recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000;35(7):1842–1849. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00634-3.
26. Eek C., Grenne B., Brunvand H., Aakhus S., Endresen K., Smiseth O.A. et al. Postsystolic shortening is a strong predictor of recovery of systolic function in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur. J. Echocardiogr*. 2011;12(7):483–489. DOI: 10.1093/ejehocardi/jev055.
27. Takayama M., Norris R.M., Brown M.A., Armiger L.C., Rivers J.T., White H.D. Postsystolic shortening of acutely ischemic canine myocardium predicts early and late recovery of function after coronary artery reperfusion. *Circulation*. 1988;78(4):994–1007. DOI: 10.1161/01.cir.78.4.994.
28. Skulstad H., Edvardsen T., Urheim S., Rabben S.I., Stugaard M., Lyseggen E. et al. Postsystolic shortening in ischemic myocardium. Active contraction or passive recoil? *Circulation*. 2002;106(6):718–724. DOI: 10.1161/01.CIR.0000024102.55150.
29. Brainin P., Skaarup K.G., Iversen A.Z., Jorgensen P.G., Platz E., Jensen J.S. et al. Post-systolic shortening predicts heart failure following acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiology*. 2019;276:191–197. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.106.
30. Lim P., Mitchell-Heggs L., Buakhamsri A., Thomas J.D., Grimm R.A. Impact of left ventricular size on tissue Doppler and longitudinal strain by speckle tracking for assessing wall motion and mechanical dyssynchrony in candidates for cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2009;22(6):695–701. DOI: 10.1016/j.echo.2009.04.015.
31. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to CRT (Prospect) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–2616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.
32. Boe E., Skulstad H., Smiseth O.A. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(1):18–20. DOI: 10.1093/ehjci/jev156.
33. Boe E., Smiseth O.A., Storsten P., Andersen O.S., Aalen J., Eriksen M. et al. Left ventricular end-systolic volume is a more sensitive marker of acute response to cardiac resynchronization therapy than contractility indices: insights from an experimental study. *Europace*. 2019;21(2):347–355. DOI: 10.1093/europace/euy221.
34. Suga H., Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Cir. Res*. 1974;35(1):117–126. DOI: 10.1161/01.res.35.1.117.
35. Foëx P., Leone B.J. Pressure-volume loops: A dynamic approach to the assessment of ventricular function. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 1994;8(1):84–96. DOI: 10.1016/1053-0770(94)90020-5.
36. Russell K., Eriksen M., Aaberge L., Wilhelmsen N., Skulstad H., Remme E.W. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: A non-invasive index of myocardial work. *Eur. Heart J*. 2012;33(6):724–733. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs016.
37. Manganaro R., Marchetta S., Dulgheru R., Ilardi F., Sugimoto T., Robinet S. et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;20(5):582–590. DOI: 10.1093/ehjci/jev188.
38. Galli E., Hubert A., Le Rolle V., Hernandez A., Smiseth O.A., Mabo P. et al. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates. *Am. Heart J*. 2019;212:53–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.008.
39. Galli E., Leclercq C., Fournet M., Hubert A., Bernard A., Smiseth O.A. et al. Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2018;31(2):220–230. DOI:10.1016/j.echo.2017.10.009.
40. Van der Bijl P., Vo N.M., Kostyukevich M.V., Mertens B., Marsan N.A., Delgado V. et al. Prognostic implications of global, left ventricular myocardial work efficiency before cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(12):1388–1394. DOI: 10.1093/ehjci/jev095.
41. Manganaro R., Marchetta S., Dulgheru R., Sugimoto T., Tsugu T., Ilardi F. et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21(5):533–541. DOI: 10.1093/ehjci/jev203.
42. Boe E., Russell K., Eek C., Eriksen M., Remme E.W., Smiseth O.A. et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(1):1247–1255. DOI: 10.1093/ehjci/jev078.
43. Mahdiui E.M., van der Bij P., Abou R., Ajmone M.N., Delgado V., Bax J.J. Global left ventricular myocardial work efficiency in healthy individuals and patients with cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019;32(9):1120–1127. DOI: 10.1016/j.echo.2019.05.002.

Информация о вкладе авторов

Олейников В.Э. – разработка концепции, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Смирнов Ю.Г. – разработка концепции физико-математической со-

Information on author contributions

Oleynikov V.E. – concept development, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Smirnov Yu.G. – development of physical and mathematical concepts of the manuscript, and revision of essential intellectual content.

ставляющей работы, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Галимская В.А. – разработка концепции, анализ литературы, написание текста рукописи.

Гундарев Е.А. – подбор литературы для анализа физико-математической составляющей работы, анализ литературы.

Бурко Н.В. – подборка и анализ литературы, оформление работы, перевод на английский язык фрагментов рукописи.

Galimskaya V.A. – concept development, literature analysis, and writing the text of manuscript.

Gundarev E.A. – selection of literature for analysis of physical and mathematical elements of the manuscript, and literature analysis.

Burko N.V. – selection and analysis of literature, research design, and translation of relevant parts of the manuscript into English.

Сведения об авторах

Олейников Валентин Эливич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой «Терапия», Пензенский государственный университет. ORCID 0000-0002-7463-9259.

E-mail: v.oleynikov@gmail.com.

Смирнов Юрий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой «Математика и суперкомпьютерное моделирование», Пензенский государственный университет. ORCID 0000-0001-9040-628X.

E-mail: smirnovyug@mail.ru.

Галимская Вера Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры «Терапия», Пензенский государственный университет. ORCID 0000-0001-7545-8196.

E-mail: vera-budanova@mail.ru.

Гундарев Евгений Андреевич, аспирант кафедры «Математика и суперкомпьютерное моделирование», Пензенский государственный университет.

E-mail: psu.gun@mail.ru.

Бурко Надежда Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры «Терапия», Пензенский государственный университет. ORCID 0000-0002-4932-0000.

E-mail: hopeful.n@mail.ru.

 **Олейников Валентин Эливич**, e-mail: v.oleynikov@gmail.com.

Information about the authors

Valentin E. Oleynikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Penza State University. ORCID 0000-0002-7463-9259.

Email: v.oleynikov@gmail.com.

Yuriy G. Smirnov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Mathematics and Supercomputer Modeling, Penza State University. ORCID 0000-0001-9040-628X.

E-mail: smirnovyug@mail.ru.

Vera A. Galimskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Therapy Department, Penza State University. ORCID 0000-0001-7545-8196.

E-mail: vera-budanova@mail.ru.

Evgeniy A. Gundarev, Post-Graduate Student, Department of Mathematics and Supercomputer Modeling, Penza State University.

E-mail: psu.gun@mail.ru.

Nadezhda V. Burko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Therapy Department, Penza State University. ORCID 0000-0002-4932-0000.

E-mail: hopeful.n@mail.ru.

 **Valentin E. Oleynikov**, e-mail: v.oleynikov@gmail.com.

Received May 25, 2020

Поступила 25.05.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92>
УДК 616.12-005.4:616.155.2:616.151.4:546.221.1

СТАТЬЯ НАПИСАНА В РАМКАХ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ»

Роль сероводорода и монооксида углерода в коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

С.Н. Беляева, О.А. Трубачева

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. На сегодняшний день имеются данные, что газотрансмиттеры сероводорода (H_2S) и монооксида углерода (CO) принимают важное участие в регуляции функциональной активности различных органов и систем организма человека. Согласно ряду данных, CO и H_2S рассматриваются как ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Цель исследования: изучить влияние доноров H_2S и CO на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В ходе выполнения обследованы 37 человек. В контрольную группу вошли 13 здоровых доноров, группу пациентов с ИБС составили 24 человека. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями для лечения ИБС. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «Биола», Россия). В качестве маркеров функциональной активности тромбоцитов определяли степень и скорость агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов. Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл. В качестве донора H_2S применяли гидросульфид натрия ($NaHS$), в качестве донора CO — $CORM-II$. Фактические данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$. Для проверки однородности парных или зависимых выборок использовали Т-критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Донор сероводорода вызывает снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания как у здоровых доноров, так у и пациентов с ИБС. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов по кривой светопропускания снижается под действием донора монооксида углерода, у здоровых доноров эффект более выражен, чем у пациентов с ИБС.

Заключение. В настоящем исследовании показано, что эффекты газовых трансммиттеров, донора H_2S и донора CO , на коллаген-зависимую агрегацию тромбоцитов однонаправленные у здоровых доноров и у пациентов с ИБС, а именно, наблюдалось снижение агрегационной активности тромбоцитов.

Ключевые слова:	агрегация, газотрансмиттеры, сероводород, монооксид углерода.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование не имело спонсорской поддержки. Тема фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.
Для цитирования:	Беляева С.Н., Трубачева О.А. Роль сероводорода и монооксида углерода в коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):86–92. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92 .

The role of hydrogen sulfide and carbon monoxide in collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease

Sofia N. Belyaeva, Oksana A. Trubacheva

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. There is evidence that the hydrogen sulfide (H₂S) and carbon monoxide (CO) gas transmitters play an essential role in regulating the functional activity of various organs and systems of the human body. According to previous reports, CO and H₂S are considered inhibitors of platelet aggregation.

Purpose of research. To study the effect of hydrogen sulfide and carbon monoxide donors on collagen-induced platelet aggregation in healthy donors and patients with coronary artery disease.

Material and Methods. A total of 37 participants were examined during the study. The control group included 13 healthy donors; group of patients with coronary artery disease comprised 24 people. All examined patients received regular combination baseline therapy in accordance with modern recommendations for the treatment of coronary artery disease. Platelet aggregation activity was studied by a turbidimetric method using a two-channel laser analyzer (220 LA Biola, Russia). The degree and rate of platelet aggregation were determined in platelet-rich plasma based on the curves of light transmission and the average size of aggregates as markers of the functional activity of platelets. Collagen at a final concentration of 2 mg/mL was used to induce platelet aggregation. Sodium hydrosulfide (NaHS) was used as a hydrogen sulfide donor. Carbon monoxide-releasing molecule-II (CORM-II) was used as a carbon monoxide donor. Experimental data are presented as *Me* (Q₁–Q₃). Wilcoxon T-test was used to test the homogeneity of paired or dependent samples. Values were considered statistically significant when *p* was < 0.05.

Results. A hydrogen sulfide donor causes a decrease in collagen-induced platelet aggregation along the light transmission curve in both healthy donors and patients with CHD. Collagen-induced platelet aggregation along the light transmission curve is reduced by the action of the carbon monoxide donor in healthy donors, the effect is more pronounced than in patients with CHD.

Conclusion. The study showed that the effects of gas transmitters, donors of hydrogen sulfide and carbon monoxide, on the collagen-dependent platelet aggregation were unidirectional and were associated with a decrease in platelet aggregation activity in healthy donors and in patients with coronary artery disease.

Keywords:	aggregation, gas transmitters, hydrogen sulfide, carbon monoxide.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship. Fundamental interdepartmental research theme №АААА-А15-115123110026-3.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was accomplished as part of the fundamental interdepartmental theme “Fundamental aspects of initiation and development of the socially important cardio-vascular disorders; revealing the targets of diagnostics, treatment, and improvement of the prognosis; mechanisms of protection” and was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 139 from 18.11.2015).
For citation:	Belyaeva S.N., Trubacheva O.A. The role of hydrogen sulfide and carbon monoxide in collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):86–92. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92 .

Введение

Главными факторами, с которыми инициируется развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), может быть дисфункция либо повреждение эндотелия, аккумуляция в сосудистой стенке холестерина [1]. Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) обладают высокой токсичностью, вызывая апоптоз сосудистых клеток. Гиперлипидемия имеет прямое отношение к образованию гиперактивных тромбоцитов [2]. Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, немаловажную роль играет нарушение структурно-функционального статуса тромбоцитов: активация кровяных пластинок способствует развитию внутрисосудистого тромбообразования. Показано, что при активации происходит увеличение среднего объема тромбоцитов [3], наблюдается повышенная чувствительность к агонистам, увеличение в цитозоле свободного кальция, повышение продукции эндогенных активных форм кислорода. Это приводит к усилению функциональной активности тромбоцитов и способности к агрегации. Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов как основных средств выбора для профилактики тромбоза всегда сопряжено с повышенным риском кровотечений. Поэтому возникает необходимость не только выяснения фундаментальных основ их активации и вклада в прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, но и разработки наиболее оптимальных подходов к коррекции возникших нарушений. Претендентами на эту роль в последнее время рассматриваются эндогенно синтезируемые газовые молекулы – сероводород (H_2S) и монооксид углерода (CO). Известно, что главным источником CO служат эндотелий [4, 5], в то время как S продуцируется в основном гладкими мышцами, адипоцитами и эритроцитами [6]. Несмотря на хорошо известные токсические свойства CO и S, в отечественной и мировой литературе существует достаточно сведений о сигнальной функции этих молекул [7]. На сегодняшний день имеются данные, что H_2S и CO принимают участие в регуляции функциональной активности различных органов и систем организма человека [8]. Согласно ряду данных, CO и H_2S рассматриваются как ингибиторы агрегации тромбоцитов, но точно не установлено, через какие внутриклеточные сигнальные пути реализуется их действие.

Цель исследования: изучить влияние доноров H_2S и CO на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ИБС.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в ходе выполнения которого обследованы 37 человек. В контрольную группу вошли 13 здоровых доноров в возрасте от 45 до 60 лет. Группу пациентов с ИБС составили 24 человека в возрасте от 41 до 75 лет. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями для лечения ИБС. Критериями исключения из исследования являлись острые сосудистые осложнения давностью менее 6 мес., тяжелая сопутствующая патология, клинические и лабораторные признаки острого воспаления, отказ от участия в исследовании. Для получения тромбоцитов использовали периферическую венозную кровь, забираемую из локтевой вены утром, натощак в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт (цитрат натрия 3,8%) в соотношении: одна часть антикоагулянта

на девять частей крови. Кровь тщательно перемешивали с антикоагулянтом путем плавного покачивания, затем подвергали центрифугированию при 1500 об./мин в течение 7 мин. Отбирали надосадочный слой – богатую тромбоцитами плазму. Агрегационную активность изолированных тромбоцитов исследовали с помощью метода Г. Борна (1962) в модификации З.А. Габбасова (1989) на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Метод основан на анализе флуктуаций светопропускания (ФСП-метод), вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Относительная дисперсия таких флуктуаций пропорциональна среднему размеру агрегатов и используется для исследования кинетики агрегации. Метод отличается высокой чувствительностью, что делает его пригодным для исследования спонтанной агрегации, агрегации под действием низких концентраций индукторов, а также агрегации субклеточных частиц и макромолекул. В качестве маркеров функциональной активности тромбоцитов определяли степень и скорость агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов. Наиболее информативным показателем коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов является степень агрегации по кривой светопропускания. Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл.

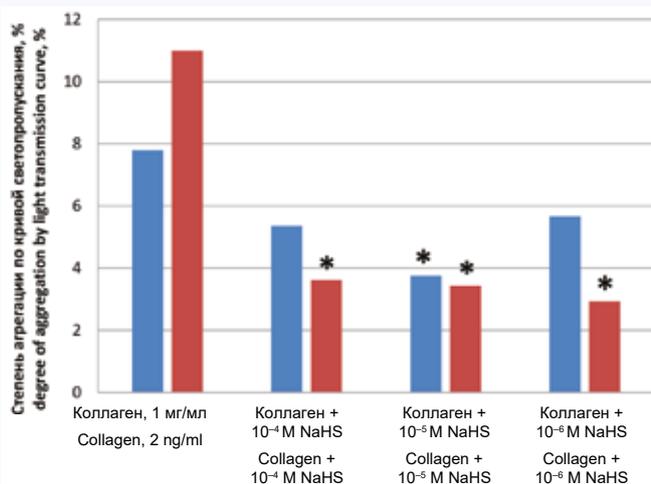
В настоящем исследовании в качестве донора сероводорода использовали гидросульфид натрия (NaHS). В водном растворе NaHS диссоциирует до ионов Na^+ и HS^- . Последний в свою очередь взаимодействует с H^+ с формированием H_2S . В качестве донора CO использовали CORM-2. Тромбоциты инкубировали с данными модификаторами в течение 30 мин при 37 °C. Анализ показателей проводили при помощи программы SPSS STATISTICS 17.0. Фактические данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$. При сравнении независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, а для зависимых выборок T-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у пациентов с ИБС при использовании всех концентраций донора H_2S статистически значимо снижалась коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов по кривой светопропускания при концентрации 10^{-5} M. По кривой среднего размера агрегатов происходило значимое снижение агрегации при добавлении донора H_2S в концентрациях 10^{-5} M, 10^{-6} M. При значениях концентрации донора H_2S 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M скорость агрегации тромбоцитов статистически значимо снижалась по кривой среднего размера агрегатов у пациентов с ИБС (табл. 1, рис. 1).

У здоровых доноров происходило значимое снижение агрегационной активности по кривой светопропускания во всем диапазоне концентраций донора H_2S (10^{-4} – 10^{-6} M). Скорость агрегации по кривой светопропускания статистически значимо уменьшалась при действии донора H_2S в концентрации 10^{-6} M. При значении концентрации донора H_2S 10^{-4} M статистически значимо снижалась агрегация по кривой среднего размера агрегатов.

Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов статистически значимо уменьшалась при концентрациях 10^{-5} и 10^{-6} M (табл. 2, см. рис. 1).



■ пациенты с ИБС / patients with coronary heart disease
 ■ здоровые доноры / healthy donors

Рис. 1. Влияние донора сероводорода на агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ишемической болезнью сердца по кривой светопропускания (%)
 Fig 1. The effects of hydrogen sulfide donor on platelet aggregation based to the light transmission curve (%) in healthy donors and patients with coronary heart disease.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов.

Note: * – $p < 0.05$ compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers.

Таблица 1. Влияние донора сероводорода на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 1. The effect of hydrogen sulfide donor on collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 24)	Коллаген + 10 ⁻⁴ M NaHS Collagen + 10 ⁻⁴ M NaHS (n = 24)	Коллаген + 10 ⁻⁵ M NaHS Collagen + 10 ⁻⁵ M NaHS (n = 24)	Коллаген + 10 ⁻⁶ M NaHS Collagen + 10 ⁻⁶ M NaHS (n = 24)
I	2,8 (2,34,2)	2,6 (2,2–4,2)	2,5* (2,1–3,3)	2,5* (1,8–3,4)
II	7,8 (2,46,4)	5,4 (2,9–6,9)	3,8* (2,4–5,4)	5,7 (3,6–7,0)
III	4,1 (3,28,2)	3,33* (1,6–4,8)	3,8* (1,1–5,3)	3,0* (0,7–5,3)
IV	11,9 (8,816,3)	12,7 (9,5–16,4)	12,5 (9,7–16,5)	15,4 (10,6–20,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: * – $p < 0.05$ compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

Таблица 2. Влияние донора сероводорода на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров

Table 2. The effect of hydrogen sulfide donor on collagen-induced platelet aggregation in healthy donors

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 13)	Коллаген + 10 ⁻⁴ M NaHS Collagen + 10 ⁻⁴ M NaHS (n = 13)	Коллаген + 10 ⁻⁵ M NaHS Collagen + 10 ⁻⁵ M NaHS (n = 13)	Коллаген + 10 ⁻⁶ M NaHS Collagen + 10 ⁻⁶ M NaHS (n = 13)
I	2,2 (2,02,8)	1,9* (1,52,0)	2,0 (1,8–2,8)	2,03 (1,72,4)
II	11,0 (5,950,2)	3,6* (2,5–5,2)	3,43* (2,8–6,1)	2,9* (2,03,9)
III	3,7 (2,44,9)	1,9 (0,8–3,1)	2,6* (1,9–3,4)	2,4* (1,02,7)
IV	18 (1437,1)	12,2 (10,0–16,5)	13,3 (11,1–19,2)	9,8* (7,313,2)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: * – $p < 0.05$ compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

У здоровых доноров антиагрегационный эффект донора H_2S выражен сильнее по сравнению с группой пациентов с ИБС. Полученные результаты можно объяснить снижением концентрации эндогенного H_2S в плазме у больных с сердечно-сосудистой патологией. Как правило, у пациентов с ИБС нарушен липидный обмен, в результате этого происходит дезорганизация фосфолипидного состава мембраны тромбоцитов с нарушением ее проницаемости. Другой причиной антиагрегационного эффекта H_2S может быть снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция при сердечно-сосудистой патологии. Для инициации агрегации тромбоцитов необходимо увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, в некоторых исследованиях показано, что гидросульфид натрия снижает мобилизацию этих ионов, следовательно, тормозятся процессы агрегации [9].

При использовании CORM-2 у пациентов с ИБС наблюдалось значимое снижение агрегационной активнос-

сти тромбоцитов по кривым среднего размера агрегатов и светопропускания при всех использованных концентрациях от 10^{-4} М до 10^{-6} М. Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов значительно уменьшалась при концентрации CORM-2, равной 10^{-6} М. При концентрации донора CO 10^{-4} М скорость агрегации по кривой светопропускания статистически значимо снижалась у пациентов с ИБС (табл. 3, рис. 2).

Установлено, что у здоровых доноров происходило снижение степени коллаген-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов под действием донора CO в концентрации 10^{-5} М. Снижение агрегационной активности по кривой светопропускания наблюдалось при значении концентрации донора CO 10^{-4} М. Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов значительно снижалась при концентрации CO 10^{-5} М у здоровых доноров (табл. 4, см. рис. 2).

Таблица 3. Влияние CORM-2 на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 3. The effect of CORM-2 on collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 24)	Коллаген + 10^{-4} М CORM-2 Collagen + 10^{-4} M CORM-2 (n = 24)	Коллаген + 10^{-5} М CORM-2 Collagen + 10^{-5} M CORM-2 (n = 24)	Коллаген + 10^{-6} М CORM-2 Collagen + 10^{-6} M CORM-2 (n = 24)
I	2,8 (2,3–4,2)	2,8* (1,7–4,2)	2,9* (2,3–4,2)	2,6* (1,84–4,14)
II	7,8 (2,4–6,4)	6,4* (4,3–15,9)	6,6* (3,64–20,2)	6,6* (4,3–16,0)
III	4,1 (3,2–8,2)	3,8 (1,5–8,2)	4,4 (2,4–6,9)	3,6* (1,9–5,4)
IV	11,9 (8,8–16,3)	15,0* (11,2–23,4)	14,9 (10,3–39,5)	15,4 (10,9–38,5)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: * $p < 0.05$ compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

Таблица 4. Влияние CORM-2 на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых добровольцев

Table 4. The effect of CORM-2 on collagen-induced platelet aggregation in healthy volunteers

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 13)	Коллаген + 10^{-4} М CORM-2 Collagen + 10^{-4} M CORM-2 (n = 13)	Коллаген + 10^{-5} М CORM-2 Collagen + 10^{-5} M CORM-2 (n = 13)	Коллаген + 10^{-6} М CORM-2 Collagen + 10^{-6} M CORM-2 (n = 13)
I	2,1 (1,9–2,8)	2,5 (1,9–2,7)	1,6* (1,4–1,9)	2,4 (1,3–2,4)
II	11,0 (5,9–50,2)	5,19* (4,0–6,4)	6,07 (5,1–9,2)	5,6 (4,0–8,3)
III	3,71 (2,4–4,9)	3,30 (1,2–4,9)	1,52* (0,6–2,8)	2,6 (1,2–3,8)
IV	18 (14,0–37,1)	10,9 (9,4–16,5)	11,7 (10,1–21,5)	10,3 (8,1–15,5)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: * $p < 0.05$ compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

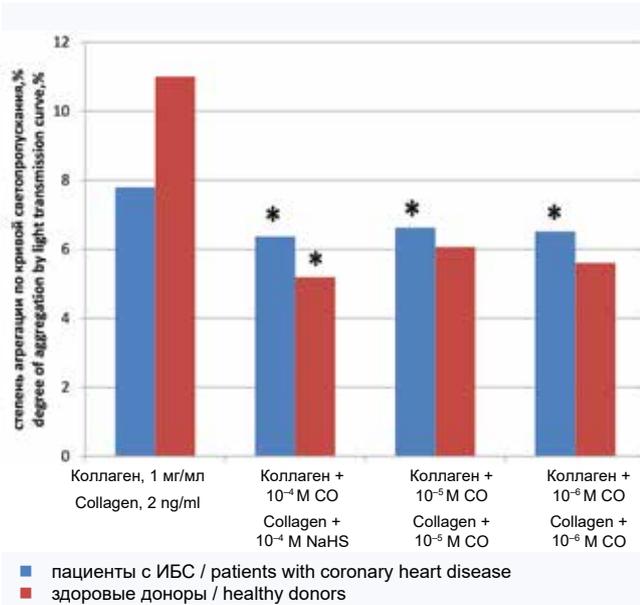


Рис. 2. Влияние донора монооксида углерода на агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ишемической болезнью сердца по кривой светопропускания (%)

Fig 2. The effects of carbon monoxide donor on platelet aggregation based on the light transmission curve (%) in healthy donors and patients with coronary heart disease

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов.

Note: * – $p < 0.05$ compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers.

При сравнении параметров агрегации между исследуемыми группами статистически значимые различия отмечались при концентрации донора CO 10^{-5} M. Агрегация уменьшалась у здоровых доноров по кривой среднего размера агрегатов, а также скорость агрегации снижалась по кривой среднего размера агрегатов по сравнению с пациентами с ИБС. Из литературных данных известно, что донор CO блокирует коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов благодаря воздействию на фазу активации фибриногена, как следствие, не образуются фибриновые мостики, и механизм агрегации нарушается [10]. Отсутствие статистически значимых различий в эффектах газотрансмиттеров в исследуемой группе и в группе здоровых доноров может объясняться тем, что пациенты с ИБС находились на антиагрегационной терапии, поэтому подобранные концентрации газотрансмиттеров H_2S и CO оказались недостаточно информативными в данных условиях.

Заключение

Донор H_2S вызывает снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания как у здоровых доноров, так и у пациентов с ИБС. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов по кривой светопропускания снижается под действием донора CO, у здоровых доноров эффект более выражен, чем у пациентов с ИБС. В настоящем исследовании показано, что эффекты газовых трансмиттеров донора H_2S и донора CO на коллаген-зависимую агрегацию тромбоцитов однонаправленные у здоровых доноров и пациентов с ИБС.

Литература

- Горбачев В.В. Ишемическая болезнь сердца. М.: Вэшаишя школа; 2008:480.
- Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 2; под ред. В.В. Никонова, А.Э. Феськова, Б.С. Федака. Донецк: ИД Заславский; 2007:408.
- Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. М.: ЭЛБИ-СПб; 2014:249.
- Hartsfield C.L. Cross talk between carbon monoxide and nitric oxide. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002;4(2):301–307. DOI: 10.1089/152308602753666352.
- Li L., Hsu A., Moore P.K. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation – a tale of three gases! *Pharmacol. Ther.* 2009;123(3):386–400. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.005.
- Wang R. Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endo-

genous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002;16(3):1792–1798. DOI: 10.1096/fj.02-0211hyp.

- Чирков Ю.Ю., Белушкина Н.Н., Тышук И.А., Северина И.С. Изменения в активности гуанилатциклазы тромбоцитов человека при АДФ-индуцируемой агрегации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1991;52(2):152–154.
- Truss N.J., Warner T.D. Gasotransmitters and platelets. *Pharmacol. Ther.* 2011;132(2):196–203. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.001.
- Петрова И.В., Трубачева О.А., Мангатаева О.С., Сулова Т.Е., Ковалев И.В., Гусакова С.В. Влияние сероводорода на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015; 101(10):1191–1201.
- Kramkowski K., Leszczynska A., Mogielnicki A., Chlopicki S., Fedorowicz A., Grochal E. et al. Antithrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2149–2156. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.253989.

References

- Gorbachev V.V. Ischemic heart disease. Moscow: Vashashaya Shkola; 2008:480 (In Russ.).
- Medicine of emergency. Selected clinical lectures. V. 2; edit. by V.V. Nikonov, A.E. Feskov, B.S. Fedak. Donetsk: ID Zaslavskiy; 2007:408 (In Russ.).
- Barsukov A.V., Shustov S.B. Arterial hypertension. Clinical profiling and choice of therapy. Moscow: ALBI-SPb; 2014:249 (In Russ.).
- Hartsfield C.L. Cross talk between carbon monoxide and nitric oxide. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002;4(2):301–307. DOI: 10.1089/152308602753666352.
- Li L., Hsu A., Moore P.K. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation – a tale of three gases! *Pharmacol. Ther.* 2009;123(3):386–400. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.005.
- Wang R. Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endo-

genous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002;16(3):1792–1798. DOI: 10.1096/fj.02-0211hyp.

- Chirkov Yu.Yu., Belushkina N.N., Tyschuk I.A., Severina I.S. Changes in the activity of human platelet guanylatecyclase in ADP-induced aggregation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1991;52(2):152–154 (In Russ.).
- Truss N.J., Warner T.D. Gasotransmitters and platelets. *Pharmacol. Ther.* 2011;132(2):196–203. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.001.
- Petrova I.V., Trubacheva O.A., Mangataeva O.S., Suslova T.E., Kovalev I.V., Gusakova S.V. Influence of hydrogen sulfide on collagen-induced aggregation of human platelets. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology.* 2015;101(10):1191–1201 (In Russ.).
- Kramkowski K., Leszczynska A., Mogielnicki A., Chlopicki S., Fedorowicz A., Grochal E. et al. Antithrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2149–2156. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.253989.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за оказанную помощь при проведении данного исследования Суловой Т.Е., канд. мед. наук, ведущему научному сотруднику отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ; Шнайдер О.Л., врачу-кардиологу отделения атеросклероза и хронической

ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ; Петровой И.В., д-ру биол. наук, профессору кафедры биофизики и функциональной диагностики Сибирского государственного медицинского университета; Бирулиной Ю.Г., канд. биол. наук, ассистенту кафедры биофизики и функциональной диагностики Сибирского государственного медицинского университета.

Информация о вкладе авторов

Беляева С.Н. – участие в проведении исследования, статистическая обработка результатов, написание рукописи, подготовка рукописи в печать.

Трубачева О.А. – разработка дизайна исследования, организация сбора данных, участие в проведении исследования.

Information on author contributions

Belyaeva S.N. – contribution to performing the study; statistical processing of results; manuscript writing; and preparation of the manuscript for publication.

Trubacheva O.A. – development of study design; organization of data collection; and contribution to performing the study.

Сведения об авторах

Беляева Софья Николаевна, лаборант-исследователь, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6173-4548.

E-mail: sofia.belyaeva2017@yandex.ru.

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: otrubacheva@inbox.ru.

 **Беляева Софья Николаевна**, e-mail: sofia.belyaeva2017@yandex.ru.

Information about the authors

Sofia N. Belyaeva, Laboratory Assistant, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6173-4548.

E-mail: sofia.belyaeva2017@yandex.ru.

Oksana A. Trubacheva, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: otrubacheva@inbox.ru.

 **Sofia N. Belyaeva**, e-mail: sofia.belyaeva2017@yandex.ru.

Received May 20, 2020

Поступила 20.05.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-93-99>
УДК 616.12-005.4-06:616.379-008.64]:577.121

СТАТЬЯ НАПИСАНА В РАМКАХ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ»

Взаимосвязь субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2-го типа

М.А. Сиротина^{1, 2}, И.В. Кологривова¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель данного исследования: оценка взаимосвязи между субпопуляциями FoxP3+ Т-лимфоцитов и метаболическими параметрами периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Материал и методы. Материалом исследования служили мононуклеарные лейкоциты периферической крови. Методом проточной цитометрии с визуализацией оценивали содержание FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) и ядерную транслокацию FoxP3.

Результаты и обсуждение. У диабетических пациентов выявлена обратная взаимосвязь ($r = -0,900$; $p = 0,037$) между содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и уровнем ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3⁻ и CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитах. У пациентов без диабета установлена прямая взаимосвязь уровня ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитах с содержанием холестерина не-ЛВП (общий холестерин без ХС ЛВП), $r = 0,900$; $p = 0,037$. Также наблюдалась прямая корреляция между концентрацией глюкозы и количеством CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитов ($r = 0,900$; $p = 0,037$).

Выводы. При наличии СД 2 у пациентов с ИБС присутствуют взаимосвязи между уровнем ядерной транслокации транскрипционного фактора FoxP3 и содержанием ХС ЛНП, причем направленность связей различна для конвенционной и регуляторной субпопуляций Т-лимфоцитов. В отсутствии СД 2 у пациентов с ИБС метаболические параметры взаимосвязаны с уровнем транслокации транскрипционного фактора FoxP3 исключительно в конвенционных Т-клетках.

Ключевые слова:	FoxP3+ Т-регуляторные лимфоциты, ишемическая болезнь сердца, ядерная транслокация, сахарный диабет 2-го типа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование не имело спонсорской поддержки. Тема фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование выполнено в рамках фундаментальной межотделенческой темы «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты» и одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 139 от 18.11.2015 г.).

✉ Сиротина Мария Александровна, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Для цитирования:

Сиротина М.А., Кологривова И.В. Взаимосвязь субпопуляций FoxP3+ T-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3):93–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-93-99>.

Relationship of FoxP3+ T-lymphocyte subpopulations with metabolic parameters in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

Maria A. Sirofina^{1,2}, Irina V. Kologrivova¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The aim of the present study was to assess the relationships between subpopulations of FoxP3+ T-lymphocytes (Treg) and metabolic parameters of peripheral blood in patients with coronary heart disease (CHD), depending on the presence of diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and Methods. The study material was mononuclear peripheral blood leukocytes. FoxP3+ Treg numbers and nuclear translocation of FoxP3 were evaluated by imaging flow cytometry.

Results and Discussion. An inverse relationship was revealed ($r = -0.900$; $p = 0.037$) between the level of LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol) and the level of FoxP3 translocation in CD4+CD25^{hi}FoxP3+ and CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes in patients with diabetes. In patients without diabetes, a direct relationship was found between the level of FoxP3 nuclear translocation in CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes with high non-HDL cholesterol (total cholesterol without HDL cholesterol) ($r = 0.900$; $p = 0.037$). A direct correlation was also observed between the glucose concentration and the number of CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes ($r = 0.900$; $p = 0.037$).

Conclusion. The level of transcription factor FoxP3 nuclear translocation correlated with the content of LDL cholesterol in patients with coronary artery disease in the presence of type 2 diabetes mellitus. The orientation of bonds was different for the conventional and regulatory subpopulations of T-lymphocytes. The metabolic parameters correlated with the level of transcription factor FoxP3 translocation exclusively in conventional T cells in patients with coronary artery disease in the absence of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: FoxP3+ T-regulatory lymphocytes, coronary heart disease, nuclear translocation, type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship. Fundamental interdepartmental research theme No. AAAA-A15-115123110026-3.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was accomplished as part of the fundamental interdepartmental theme “Fundamental Aspects of Initiation and Development of the Socially Important Cardio-Vascular Disorders; Revealing of the Targets of Diagnostics, Treatment and Improvement of the Prognosis; Mechanisms of Protection” and was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 139 from 18.11.2015).

For citation: Sirofina M.A., Kologrivova I.V. Relationship of FoxP3+ T-lymphocyte subpopulations with metabolic parameters in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):93–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-93-99>.

Введение

По данным Международной диабетической федерации, на 2017 г. в мире насчитывается 451 млн человек (в возрасте 18–99 лет), страдающих диабетом [1]. В настоящее время сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. СД 2-го типа (СД 2) характеризуется высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности. Показано, что при СД 2 риск развития ИБС возрастает в 2–5 раз [2], также у пациентов с СД наблюдается более высокая смертность при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Выделяют несколько возможных причин развития ИБС: внутрисосудистые (атеросклероз венечных артерий, их тромбоз и тромбоэмболия, спазм венечных артерий) и внесосудистые (тахикардия, гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия). Согласно современным представлениям, основным звеном патогенеза ИБС является развитие атеросклероза в коронарных артериях [4]. А.С. Фокс и соавт. (2015) указывают на взаимосвязь развития хронического субклинического воспаления у пациентов с ИБС и FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) [5].

При наличии СД усугубляется течение ИБС ввиду прогрессирования атеросклероза [2]. Исследования С. Xia и соавт. (2017) показывают, что воспаление вносит значительный вклад в развитие СД 2. При этом адаптивная иммунная система, особенно Т-лимфоциты, также играет значительную роль [6]. Нарушение числа и функции Treg связывают с многочисленными заболеваниями, а дисбаланс между провоспалительными/проатерогенными клетками и Tregs способствует развитию атеросклеротических заболеваний [5]. Для Т-регуляторных лимфоцитов характерно наличие уникального фактора транскрипции, связанного с X-хромосомой (FoxP3 – forkhead box P3) [7]. FoxP3 является основным фактором, определяющим дифференцировку, активацию и функционирование Treg

[8]. При активации наивных CD4+CD25- Т-клеток экспрессия FoxP3 определяется в основном в цитоплазме в отличие от преимущественной локализации внутри ядра у CD4+CD25+ Treg. С точки зрения функционирования данного фактора в качестве транскрипционного активатора и супрессора представляется весьма важным его нахождение внутри ядра [9]. CD4+CD25+FoxP3+ клетки содержат стабильные регуляторные (CD4+CD25^{hi}Foxp3+) и нестабильные конвенционные (CD4+CD25^{lo}Foxp3+) популяции. Про популяцию CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитов практически ничего не известно.

Таким образом, изучение роли FoxP3+ лимфоцитов в патогенезе ИБС и СД 2 является актуальным вопросом в иммунологии и кардиологии. В то же время данные о взаимосвязи субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ИБС при СД 2 остаются немногочисленными.

Цель: оценка взаимосвязи между субпопуляциями FoxP3+ Т-лимфоцитов и метаболическими параметрами периферической крови у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД 2.

Материал и методы

Исследование проводилось у 10 пациентов в возрасте от 50 лет до 71 года, госпитализированных в отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом: стабильная ИБС, и было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Все пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли пациенты с ИБС без СД 2, группу 2 составили пациенты с ИБС + СД 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Table 1. Characterization of patients included in the study ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Параметры Parameters	Группа 1 Пациенты с ИБС ($n = 5$) Group 1 CHD patients ($n = 5$)	Группа 2 Пациенты с ИБС + СД 2 ($n = 5$) Group 2 CHD + DM2 patients ($n = 5$)	p
Мужчины/женщины, n Male/female, n	3/2	2/3	0,549
Возраст, лет Age, years	66 (32,5; 67)	69 (53,5; 70)	0,344
ОХС, мМ TC, mM	3,28 (2,90; 4,19)	3,63 (2,82; 5,08)	0,602
ХС ЛНП, мМ LDL cholesterol, mM	1,41 (1,21; 2,33)	2,04 (0,76; 2,92)	0,116
ХС ЛВП, мМ HDL cholesterol, mM	1,35 (1,23; 1,6)	0,98 (0,87; 1,36)	0,917
ХС не-ЛВП, мМ Non-HDL cholesterol, mM	1,89 (1,36; 3,48)	2,65 (1,29; 3,91)	0,806
ТГ, мМ TG, mM	0,65 (0,79; 1,25)	1,51 (1,05; 2,62)	0,028*
Глюкоза натощак, мМ Fasting glucose, mM	5,16 (4,71; 5,83)	6,8 (6,18; 8,75)	0,016*

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС не-ЛВП – (общий холестерин без ХС ЛВП); n – количество человек в группе; # – уровень значимости различий между пациентами с ИБС + СД 2 и с ИБС, $p < 0,05$.

Note: CHD – coronary heart disease; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol; Non-HDL cholesterol – (total cholesterol without HDL cholesterol); n – is the number of people in the group; # – significance level of differences between patients with CHD + T2DM and with CHD $p < 0.05$.

Все пациенты находились на постоянной антигипертензивной терапии и получали средние дозы статинов. Также пациенты группы 2 получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию. Значимых межгрупповых различий по спектру и дозам принимаемых препаратов не отмечалось.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая утром натощак. Мононуклеарные лейкоциты периферической крови получали из гепаринизированной крови путем центрифугирования на Histopaque 1077 (Sigma-Aldrich, США). Для фенотипирования Т-регуляторных лимфоцитов мононуклеары окрашивали моноклональными антителами анти-CD4-FITC и анти-CD25-APC (BD Biosciences, США), фиксировали и пермеабиллизировали соответствующим набором буферных растворов (BD Pharmingen, США) и добавляли моноклональные антитела анти-FoxP3-PE (BD Pharmingen, США). Окрашенные клетки ресуспендировали в фиксирующем буфере (BD Pharmingen, США). Клетки анализировали на проточном цитометре FACS Calibur с использованием программного обеспечения Cell Quest Pro (BD Biosciences, США). Определяли количество истинных FoxP3+CD4+CD25^{hi}Т-регуляторных лимфоцитов и конвенционных FoxP3+CD4+CD25^{lo} лимфоцитов.

Оценивали транслокацию транскрипционного фактора FoxP3 в ядро методом проточной цитометрии с визуализацией (Amnis Flow Sight, Luminex, США). Для этого после стандартного окрашивания в суспензии клеток добавляли ДНК-краситель 7-аминоактиномицин D (7AAD). В дальнейшем с помощью мастера обработки клеточных изображений Nuclear Localization Wizard оценивали параметр Similarity Morphology (ядерная метка 7AAD; транслоцируемая проба – FoxP3), который отражал % CD4+CD25^{hi} и %CD4+CD25^{lo} клеток с ядерной локализацией FoxP3.

Из венозной крови пациентов получали сыворотку методом центрифугирования. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), соотношение ХС ЛНП/ХС ЛВП), используя наборы ЗАО «Диакон-ДС» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 for Windows. Для определения характера распределения параметров в выборках применяли критерий Шапиро – Уилка. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Оценку статистической значимости различий между выборками проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе метаболических параметров мы не выявили статистически значимых межгрупповых различий по уровням ХС ЛНП, ЛВП, ХС не-ЛВП. У пациентов из группы ИБС + СД 2 было зарегистрировано достоверно повышенное содержание триглицеридов и глюкозы (см. табл. 1). Данные изменения указывают на количественные изменения в картине крови, характерные для СД 2.

Данные, полученные М. Jagannathan-Bogdan и соавт. (2011) и С. Zheng и соавт. (2012), показали, что количество клеток Treg у пациентов с СД 2 было снижено [10, 11]. В нашем исследовании при изучении содержания Т-регуляторных лимфоцитов у представленных групп пациентов различий обнаружено не было. Однако была выявлена тенденция к уменьшению количества истинных Т-регуляторных лимфоцитов у пациентов из группы ИБС + СД 2 (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика субпопуляций FoxP3+ лимфоцитов у пациентов, вошедших в исследование ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Table 2. Characterization of subpopulations of FoxP3 + lymphocytes in patients included in the study ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Параметры Parameter	Группа 1 Пациенты с ИБС ($n = 5$) Group 1 CHD patients ($n = 5$)	Группа 2 Пациенты с ИБС + СД 2 ($n = 5$) Group 2 CHD + DM2 patients ($n = 5$)	p
Относительное содержание CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+ лимфоцитов, % The relative content of CD4 + CD25 ^{hi} FoxP3+lymphocytes, %	8,76 (7,68; 9,00)	5,96 (5,14; 7,76)	0,117
Относительное содержание CD4+CD25 ^{lo} FoxP3+ лимфоцитов, % The relative content of CD4 + CD25 ^{lo} FoxP3+ lymphocytes, %	3,63 (3,03; 5,27)	4,05 (2,93; 5,56)	0,602
% CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+ лимфоцитов с ядерной транслокацией FoxP3 % CD4+CD25 ^{hi} FoxP3 + lymphocytes with nuclear translocation FoxP3	85,8 (78,8; 92,6)	87,4 (82,30; 91,80)	0,914
% CD4+CD25 ^{lo} FoxP3+ лимфоцитов с ядерной транслокацией FoxP3 % CD4+CD25 ^{lo} FoxP3+ lymphocytes with nuclear translocation FoxP3	75,6 (69,25; 79,35)	69,9 (65,70; 79,80)	0,347

Мы также провели оценку транслокации транскрипционного фактора FoxP3 в ядро. Различий между группами пациентов между уровнями ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3+ и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах также выявлено не было (табл. 2). С точки зрения функционирования фактора FoxP3 в качестве транскрипционного активатора и супрессора представляется весьма важным его нахождение внутри ядра [2], потому как такое расположение определяет функциональную активность Treg, что позволяет им эффективно реализовывать свою

функциональную активность. В настоящее время механизм запуска транслокации фактора в ядро остается недостаточно изученным.

Результаты корреляционного анализа показали, что у пациентов с ИБС различается характер взаимосвязей между относительным содержанием FoxP3+ Т-лимфоцитов и метаболическими параметрами в зависимости от наличия СД 2. У диабетических пациентов выявлена обратная взаимосвязь ($r = -0,900$; $p = 0,037$) между содержанием ХС ЛНП и уровнем ядерной транслокации

FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3⁻ и CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитах. У пациентов без диабета выявлена прямая взаимосвязь уровня ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитах с содержанием холестерина не-ЛВП ($r = 0,900$; $p = 0,037$). Также наблюдалась прямая корреляция между концентрацией глюкозы и количеством CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитов ($r = 0,900$; $p = 0,037$), рисунок 1. По нашему мнению, различия в выявленных взаимосвязях свидетельствуют о нарушении процессов активации Т-регуляторных клеток при СД. Повышение проатерогенной фракции липопротеинов отрицательно влияет на процесс дифференцировки и функционирование Т-регуляторных лимфоцитов. Насколько нам известно, мы впервые описали взаимосвязи между транслокацией транскрипционного фактора FoxP3 в различных субпопуляциях Т-лимфоцитов и показали, что характер данных взаимосвязей различается в зависимости от принадлежности Т-клеток к регуляторной или конвенциональной субпопуляции и от наличия/отсутствия СД 2.

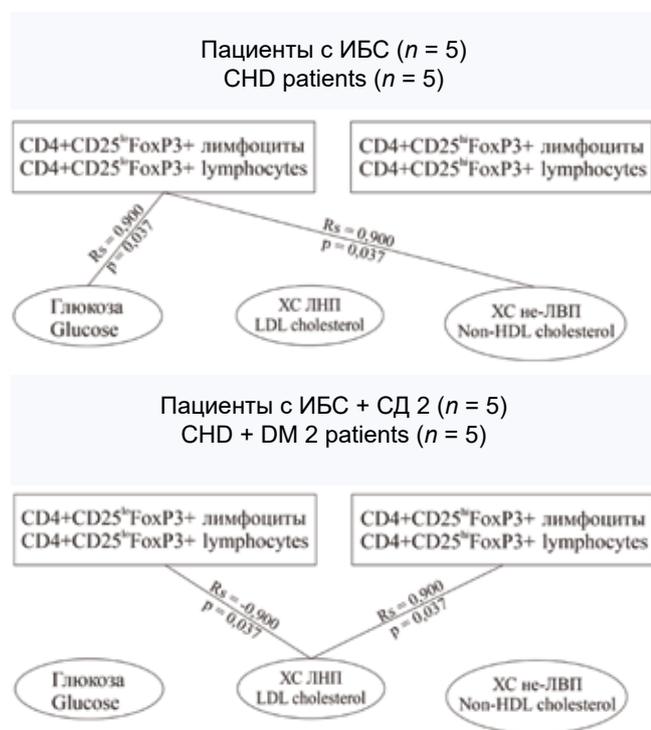


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями FoxP3+ лимфоцитов и метаболическими параметрами

Примечание: CD4+CD25^{hi}FoxP3⁺ лимфоциты – уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3⁺ лимфоцитах; CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоциты – уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитах; ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП – общий холестерол без ХС ЛВП; n – количество человек в группе; R_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – уровень значимости коэффициента корреляции.

Fig. 1. Correlation between subpopulations of FoxP3 + lymphocytes and metabolic parameters

Note: CD4+CD25^{hi}FoxP3⁺ lymphocytes – level of FoxP3 nuclear translocation in CD4+CD25^{hi}FoxP3⁺ lymphocytes; CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ lymphocytes – level of FoxP3 nuclear translocation in CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ lymphocytes; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; Non-HDL cholesterol – (total cholesterol without HDL cholesterol); n is the number of people in the group; R_s is the Spearman rank correlation coefficient; p is the significance level of the correlation coefficient.

В то же время ранее был получен ряд доказательств непосредственной связи активности транскрипционного фактора FoxP3 с состоянием внутриклеточного метаболизма. Так, было показано, что FoxP3 подавляет фактор Мус и процессы гликолиза в Т-клетках, таким образом, способствуя активации окислительного фосфорилирования и окисления никотинамидадениндинуклеотида. В норме это позволяет Treg активно функционировать в условиях с низкой концентрацией глюкозы (слизистая кишечника, опухолевое микроокружение) [12]. В то же время ряд этапов развития Treg требуют активации гликолиза: тимическим tTregs гликолиз необходим для увеличения экспрессии иммуносупрессорных молекул CTLA4 (cytolytic T lymphocyte-associated antigen- 4) и ICOS (inducible T cell costimulator), в то время как индуцибельным iTregs необходимо нормальное протекание гликолиза для оптимальной экспрессии FoxP3 [13]. В нашем исследовании мы показали, что ядерная транслокация FoxP3 напрямую связана с содержанием глюкозы при сохранении ее концентрации в нормальных пределах и исключительно в конвенционных CD4+CD25^{lo}FoxP3⁺ лимфоцитах. При увеличении концентрации глюкозы у диабетических пациентов и в случае субпопуляции клеток CD4+CD25^{hi}FoxP3⁺ данная взаимосвязь утрачивается (см. рис. 1). Это подчеркивает наличие разных механизмов метаболической регуляции в различных субпопуляциях FoxP3+ лимфоцитов и свидетельствует об их нарушении при СД 2.

Было показано, что транскрипционная активность FoxP3 непосредственно взаимосвязана с внутриклеточным содержанием липидных тел. Образование липидных тел в регуляторных FoxP3+ лимфоцитах повышено за счет активации фермента диацилглицерол ацилтрансферазы-1 (ДГАТ-1) по сравнению с конвенционными Т-клетками [14]. Известно, что ингибирование ДГАТ-1 при СД 2 ведет к увеличению чувствительности к инсулину и лептину [15]. В то же время было продемонстрировано и наличие обратной взаимосвязи: деплеция FoxP3+ Tregs у мышей приводила к увеличению содержания общего холестерина и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые также входят в состав фракции ХС не-ЛВП [16]. В соответствии с нашими данными, характер взаимосвязи между системным обменом липидов и функциональной активностью фактора FoxP3 различается в конвенционных и регуляторных Т-клетках: прямая взаимосвязь с липидными фракциями в конвенционных и обратная – в регуляторных лимфоцитах (см. рис. 1). Причем при СД 2 отсутствует взаимосвязь с ХС не-ЛВП, предположительно в связи с изменением содержания общего холестерина и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые также входят в состав фракции ХС не-ЛВП у диабетических пациентов. Следует отметить, что функционирование FoxP3+ Tregs и Tconv при ИБС даже в отсутствии диабета может являться компрометированным, поскольку показано нарушение метилирования экзон 3 FoxP3 у пациентов с острым коронарным синдромом и увеличение транскрипции FoxP3 у пациентов со стабильной ИБС [17, 18].

К ограничениям проведенного исследования можно отнести небольшую объем выборки пациентов. Однако уже на данном этапе полученные результаты могут служить основой для разработки новых перспективных подходов для лабораторной диагностики иммунологических нарушений у пациентов высокого кардиометаболического риска и указывают на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Выводы

В ходе нашего исследования мы показали, что при наличии СД 2 у пациентов с ИБС присутствуют взаимосвязи между уровнем ядерной транслокации транскрипционного фактора ФохР3 и содержанием ХС ЛНП,

причем направленность связей различна для конвенционной и регуляторной субпопуляций Т-лимфоцитов. В отсутствие СД 2 у пациентов с ИБС метаболические параметры взаимосвязаны с уровнем транслокации транскрипционного фактора ФохР3 исключительно в конвенционных Т-клетках.

Литература

1. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*. 2014;(2):29–40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
2. Бардымова Т.П., Протасов К.В., Цыреторова С.С., Донирова О.С. Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(1):100–106. DOI: 10.12737/article_5955e6b60d5bf2.66416553.
3. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An update. *Int. J. Hypertens*. 2013;2013:653789. DOI: 10.1155/2013/653789.
4. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K., Shirazi L.F., Romeo F., Shah P.K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(43):3195–3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362.
5. Foks A.C., Lichtman A.H., Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015;35(2):280–287. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303568.
6. Xia C., Rao X., Zhong J. Role of T-lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. *J. Diabetes Res*. 2017;2017:6494795. DOI: 10.1155/2017/6494795.
7. Baratelli F., Lin Y., Zhu L., Yang S.-C., Heuzé-Vourc'h N., Zeng G., Reckamp K. et al. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T-regulatory cell function in human CD4+ T-cells. *J. Immunol*. 2005;175(3):1483–1490. DOI: 10.4049/jimmunol.175.3.1483.
8. Смирнов Д.С., Курбачева О.М., Польнер С.А., Павлова К.С. Перспективы изучения экспрессии молекулы FOXP3 и ее изоформ при аллергических заболеваниях. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(2):22–29.
9. Митин А.Н., Литвина М.С., Митина Т.А., Голеньков А.К., Ярилин А.А. Анализ экспрессии молекулы FOXP3 и ее изоформ CD4+ Т-клетками периферической крови при различных формах течения множественной миеломы методом проточной цитометрии. *Иммунология*. 2014;35(4):215–219.
10. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., Rehman Q., Has-turk H., Apovian C.M. et al. Elevated proinflammatory cytokine production

- by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol*. 2011;186(2):1162–1172. DOI: 10.4049/jimmunol.1002615.
11. Zheng Y., Rudensky A.Y. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat. Immunol*. 2007;8(5):457–462. DOI:10.1038/ni1455.
12. Angelin A., Gil-de-Gómez L., Dahiya S., Jiao J., Guo L., Levine M.H. et al. Foxp3 reprograms T-cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab*. 2017;25(6):1282–1293. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.018.
13. Tanimine N., Germana S.K., Fan M., Hippen K., Blazar B.R., Markmann J.F. et al. Differential effects of 2-deoxy-D-glucose on in vitro expanded human regulatory T-cell subsets. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217761. DOI: 10.1371/journal.pone.0217761.
14. Howie D., Ten Bokum A., Cobbold S.P., Yu Z., Kessler B.M., Waldmann H. A novel role for triglyceride metabolism in Foxp3 expression. *Front. Immunol*. 2019;10:1860. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01860.
15. Tomimoto D., Okuma C., Ishii Y., Kobayashi A., Ohta T., Kakutani M. et al. JTT-553, a novel Acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase (DGAT) 1 inhibitor, improves glucose metabolism in diet-induced obesity and genetic T2DM mice. *J. Pharmacol. Sci*. 2015;129(1):51–58. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.08.005.
16. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R.M., Gisterà A., Strothoff D., Ketelhuth D.F.J. et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 2013;123(3):132–134. DOI: 10.1172/JCI63891.
17. Lundberg A.K., Jonasson L., Hansson G.K., Mailer R.K.W. Activation-induced FOXP3 isoform profile in peripheral CD4+ T cells is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2017;267:27–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.026.
18. Zhu L., Jia L., Liu Z., Zhang Y., Wang J., Yuan Z. et al. Elevated methylation of FOXP3 (Forkhead Box P3)-TSDR (Regulatory T-Cell-Specific Demethylated Region) is associated with increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Hypertension*. 2019;74(3):581–589. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12852.

References

1. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes Mellitus*. 2014;(2):29–40 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2014229-40.
2. Bardymova T.P., Protasov K.V., Tsyretorova S.S., Donirova O.S. Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(1):100–106 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5955e6b60d5bf2.66416553.
3. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An update. *Int. J. Hypertens*. 2013;2013: 653789. DOI: 10.1155/2013/653789.
4. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K., Shirazi L.F., Romeo F., Shah P.K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(43):3195–3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362.
5. Foks A.C., Lichtman A.H., Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T-cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015;35(2):280–287. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303568.
6. Xia C., Rao X., Zhong J. Role of T-lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. *J. Diabetes Res*. 2017;2017:6494795. DOI: 10.1155/2017/6494795.
7. Baratelli F., Lin Y., Zhu L., Yang S.-C., Heuzé-Vourc'h N., Zeng G., Reckamp K. et al. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T-regulatory cell function in human CD4+ T-cells. *J. Immunol*. 2005;175(3):1483–1490. DOI: 10.4049/jimmunol.175.3.1483.
8. Smirnov D.S., Kurbatcheva O.M., Polner S.A., Pavlova K.S. Prospects for the study of the expression of the FOXP3 molecule and its isoforms in allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(2):22–29 (In Russ.).

9. Mitin A.N., Litvina M.S., Mitina T.A., Golenkov A.K., Yarinin A.A. Flowcytometry analysis of FOXP3 and its isoforms expression by CD4+ T-cells of from peripheral blood in various forms of multiple myeloma. *Immunology*. 2014;35(4):215–219 (In Russ.).
10. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., Rehman Q., Has-turk H., Apovian C.M. et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T-cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol*. 2011;186(2):1162–1172. DOI: 10.4049/jimmunol.1002615.
11. Zheng Y., Rudensky A.Y. Foxp3 in control of the regulatory T-cell lineage. *Nat. Immunol*. 2007;8(5):457–462. DOI:10.1038/ni1455.
12. Angelin A., Gil-de-Gómez L., Dahiya S., Jiao J., Guo L., Levine M.H. et al. Foxp3 reprograms T-cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab*. 2017;25(6):1282–1293. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.018.
13. Tanimine N., Germana S.K., Fan M., Hippen K., Blazar B.R., Markmann J.F. et al. Differential effects of 2-deoxy-D-glucose on in vitro expanded human regulatory T-cell subsets. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217761. DOI: 10.1371/journal.pone.0217761.
14. Howie D., Ten Bokum A., Cobbold S.P., Yu Z., Kessler B.M., Waldmann H. A novel role for triglyceride metabolism in Foxp3 expression. *Front. Immunol*. 2019;10:1860. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01860.
15. Tomimoto D., Okuma C., Ishii Y., Kobayashi A., Ohta T., Kakutani M. et al. JTT-553, a novel Acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase (DGAT) 1 inhibitor, improves glucose metabolism in diet-induced obesity and genetic T2DM mice. *J. Pharmacol. Sci*. 2015;129(1):51–58. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.08.005.
16. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R.M., Gisterà A., Strothoff D., Ketelhuth D.F.J. et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes

- hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2013;123(3): 132–134. DOI: 10.1172/JCI63891.
17. Lundberg A.K., Jonasson L., Hansson G.K., Mailer R.K.W. Activation-induced FOXP3 isoform profile in peripheral CD4⁺ T cells is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2017;267:27–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.026.
18. Zhu L., Jia L., Liu Z., Zhang Y., Wang J., Yuan Z. et al. Elevated methylation of FOXP3 (Forkhead Box P3)-TSDR (Regulatory T-Cell-Specific Demethylated Region) is associated with increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Hypertension.* 2019;74(3):581–589. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12852.

Информация о вкладе авторов

Сиротина М.А. – участие в проведении исследования, статистическая обработка результатов, написание рукописи, подготовка рукописи в печать.

Кологривова И.В. – разработка дизайна исследования, организация сбора данных, участие в проведении исследования, утверждение окончательного варианта рукописи.

Information on author contributions

Sirotnina M.A. – contribution to conducting research; statistical processing of data; writing the manuscript; and preparing the manuscript for submission.

Kologrivova I.V. – design of the study; organization of data collection; contribution to conducting research; and final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Сиротина Мария Александровна, студент 5-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

 **Сиротина Мария Александровна**, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Information about the authors

Maria A. Sirotnina, Fifth-Year Student, Medico-Biological Faculty (Biochemistry), Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

 **Maria A. Sirotnina**, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Received April 15, 2020

Поступила 15.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-100-106>
УДК 616.127-005.8-089:616.24-008.444-06:616.124.2

Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на ремоделирование левого желудочка при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

П.Е. Ополонская¹, Н.И. Максимов¹, М.Ю. Сметанин²

¹ Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

² Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, 426009, Российская Федерация, Ижевск, ул. Ленина, 87б

Аннотация

Пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) могут иметь особенности течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Мы предположили, что предшествующий СОАС за счет острой и хронической гипоксии оказывает «защитное» влияние на повреждение миокарда при ОИМпST. Для оценки повреждения миокарда нами был выбран индекс нарушения локальной сократимости (иНЛС), для оценки степени тяжести СОАС – индекс десатураций (ИД).

Цель: изучить взаимосвязь повреждения миокарда и тяжести СОАС при ОИМпST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Обследованы 130 пациентов с впервые возникшим ОИМпST после ЧКВ на инфаркт-связанной венечной артерии. Обследование и лечение пациентов осуществлялось на основании действующих порядков и стандартов оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций. Всем пациентам в течение 1 нед. после госпитализации в стационар провели мониторинговую пульсоксиметрию во время ночного сна с определением ИД, по которому пациентов разделили на две группы: группа А ($n = 59$, ИД 0–5/ч, ОИМпST без СОАС) и группа Б ($n = 71$, ИД > 5/ч, ОИМпST с СОАС).

Результаты. Регрессионный анализ показал, что элементы структурного ремоделирования миокарда и степень тяжести СОАС связаны с иНЛС. Наибольший вклад в показатель «иНЛС» принадлежал показателю «фракция выброса левого желудочка» («ФВЛЖ»), оцениваемому по методу J.S. Simpson, при этом показатель «ИД» обратно связан с иНЛС только в группе ОИМпST с СОАС. Таким образом, СОАС способствовал менее выраженному повреждению миокарда ЛЖ при ОИМпST.

Ключевые слова:	синдром обструктивного апноэ сна, ОИМпST, индекс десатурации, мониторинговая пульсоксиметрия, индекс нарушения локальной сократимости.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 645 от 26.02.2019 г.).
Для цитирования:	Ополонская П.Е., Максимов Н.И., Сметанин М.Ю. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на ремоделирование левого желудочка при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-100-106 .

Effect of obstructive sleep apnea syndrome on left ventricular remodeling in acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Polina E. Opolonskaya¹, Nikolay I. Maximov¹, Mikhail Yu. Smetanin²

¹ Izhevsk State Medical Academy,
281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation

² Republican Clinical and Diagnostic Center,
87, Lenin str., Izhevsk, 426009, Russian Federation

Abstract

Introduction. Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSA) may have features of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). We assumed that the previous OSA due to acute and chronic hypoxia has a “protective” effect on myocardial damage in STEMI. To assess the damage to the myocardium, we selected the index of local contractility disorders (ILCD), and used the oxygen desaturation index (ODI) to assess OSA’s severity.

Aim. To study the relationship between myocardial damage and the severity of OSA in STEMI after percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and Methods. We examined 130 patients with first-time STEMI after PCI on the infarct-associated coronary artery. Examination and treatment of patients were performed based on current procedures and standards of medical care and clinical recommendations. All patients were monitored for pulse oximetry during nighttime sleep within one week after hospitalization. The patients were divided into two groups: group A (n=59, ODI 0-5/hour, STEMI without OSA) and group B (n=71, ODI >5/hour, STEMI with OSA).

Results. Regression analysis showed that the elements of myocardium’s structural remodeling, the severity of OSA, and some biochemical indicators are included in the same indicator system and are associated with ILCD. The “left ventricular ejection fraction” (“LVEF”) indicator, estimated using the J.S. Simpson method, had the largest contribution to the ILCD in both groups of patients, while the “ID” indicator backfired on ILCD only in the group of STEMI with OAS. Thus, OSA contributed to less damage to the left ventricular myocardium in STEMI.

Keywords:	obstructive sleep apnea syndrome, STEMI, oxygen desaturation index, nocturnal pulse oximetry, index of local contractility disorders.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the ISMA Local Ethics Committee (protocol No. 645 of 26.02.2019).
For citation:	Opolonskaya P.E., Maximov N.I., Smetanin M.Yu. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on left ventricular remodeling in acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-100-106 .

Введение

Каждый человек около трети жизни проводит во сне. Наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) за счет острой и хронической гипоксии ночью оказывает длительное влияние на организм человека. Сочетание острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) с СОАС в зависимости от степени тяжести последнего способствует особенностям течения ОИМпST, влияет на прединфарктный и постинфарктный периоды, а также на дальнейший прогноз [1, 2].

Воздействие гипоксии на миокард в зависимости от продолжительности и силы может быть положительным (адаптация) и отрицательным (дезадаптация). Регулярное и непродолжительное влияние гипоксии способству-

ет благоприятным изменениям миокарда [3], на этом основана методика интервальной (прерывистой) гипоксической тренировки. При СОАС, во-первых, присутствует воздействие гипоксии только во время сна из-за эпизодов апноэ и гипопноэ (сон – «тренировка», бодрствование – «отдых»), во-вторых, эпизоды апноэ и гипопноэ из-за периодического спадения верхних дыхательных путей во сне («тренировка») чередуются с периодами нормального дыхания («отдых»). Поэтому острая и хроническая гипоксии, сопровождающие СОАС, должны влиять на течение ОИМпST [4, 5].

Цель: изучить взаимосвязь повреждения миокарда и тяжести СОАС при ОИМпST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы

Обследованы 130 пациентов с впервые возникшим ОИМпСТ после ЧКВ на инфаркт-связанной венечной артерии. Обследование и лечение пациентов осуществляли на основании действующих порядков и стандартов оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций. С помощью ультразвуковой системы Siemens Acuson CV70 (Siemens, Германия) оценивали толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм), фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ, %) по методу J.S. Simpson и индекс нарушения локальной сократимости (иНЛС, баллы). В основе иНЛС лежит 16-сегментная модель ЛЖ, в которой оценивались утолщение и характер движения стенок ЛЖ: 1 балл – нормальная или избыточная подвижность, 2 балла – снижение подвижности, 3 балла – отсутствие подвижности (утолщение миокарда менее 10%), 4 балла – движение сегмента в систолу в противоположную сторону, 5 баллов – аневризма. Индекс рассчитывался как сумма баллов, деленная на количество сегментов [6]: в норме равен 1; усиление повреждения миокарда приводит к прогрессирующему увеличению индекса более 1, в частности, потеря одного балла в одном сегменте добавляет к нормальному значению иНЛС при ОИМпСТ 0,06 балла. Креатинин (креатинин, мкмоль/л) и МВ-фракцию креатинфосфокиназы (КФК-МВ, Ед/л) определяли с помощью биохимического анализатора Dirui CS800 (Dirui Industrial Co., LTD, Китай). Всем пациентам в течение 1 нед. после госпитализации в стационар провели мониторинговую пульсоксиметрию во время ночного сна с определением индекса десатурации (ИД), по которому пациентов распределили на две группы: группа А ($n = 59$, ИД 0–5/ч, ОИМпСТ без СОАС) и группа Б ($n = 71$, ИД > 5/ч, ОИМпСТ с СОАС).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS STATISTICS 22 (IBM, США). Тип распределения данных проверяли с помощью показателя асимметрии (в диапазоне асимметрии от –2 до +2 распределение считали нормальным) [7–9]. Для оценки взаимосвязей показателей использовали регрессионный анализ, в частности, многомерную линейную регрессию методом наименьших квадратов.

Результаты

Диапазон изменения показателей, вошедших в регрессионное уравнение, представлен в таблице 1.

Таблица 1. Показатели, вошедшие в регрессионное уравнение
Table 1. The indicators included in the regression equation

Клинические характеристики Clinical characteristics	Группа А, ИД 0–5/ч Group A, ODI 0–5/h $n = 59$	Группа Б, ИД > 5/ч Group B, ODI > 5/h $n = 71$	p
иНЛС, баллы ILCD, points	1,29 [1,3; 1,44]	1,18 [1,18; 1,24]	0,000
ФВЛЖ, % LVEF, %	46,0 [44,3; 48,0]	46,0 [44,3; 47,7]	0,957
ТМЖП, мм LVS, mm	9,0 [9,0; 9,6]	10,0 [9,6; 10,2]	0,010
ТЗСЛЖ, мм LVPW, mm	9,0 [9,0; 9,7]	10,0 [9,6; 10,2]	0,012
ИД, десатураций/ч ODI, desaturation/h	1,7 [1,6; 2,4]	14,4 [14,7; 20,8]	0,000
КФК-МВ, Ед/л CK-MB, U/L	112,0 [121,7; 201,1]	126,0 [132,1; 192,9]	0,432
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	82,0 [78,5; 89,5]	86,0 [84,2; 93,5]	0,092

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q25%; Q75%]. Для оценки статистической значимости различий между группами по количественным данным использовали критерий Манна – Уитни (столбец p). иНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИД – индекс десатурации, КФК-МВ – кретинфосфокиназа-МВ.

Note: data are presented as median and interquartile range Me [Q25%; Q75%]. The Mann–Whitney U-test was used (column p) to assess the significance of differences between groups according to quantitative data.

ILCD – index of local contractility disorders, LVEF – left ventricular ejection fraction, LVS – left ventricular septum, LVPW – left ventricular posterior wall, ODI – oxygen desaturation index, CK-MB – creatine kinase-MB.

В таблице 2 приведены основные статистические показатели регрессионной модели. В группе А (ОИМпСТ без СОАС) показатель «иНЛС» на 65% определен показателями ФВЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и КФК-МВ, в группе Б (ОИМпСТ с СОАС) показатель «иНЛС» на 52,2% определен показателями ФВЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, креатинин, КФК-МВ и ИД, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели (табл. 3). На рисунках 1 и 2 представлены графики распределения остатков. Распределение остатков близко к нормальному распределению, что подтверждает надежность регрессионной модели.

Таблица 2. Описательная статистика показателей регрессионной модели

Table 2. Descriptive statistics of regression model

Клинические характеристики Clinical characteristics	Среднее значение Mean		Стандартное отклонение Std. deviation		Асимметрия Skewness		Экссесс Kurtosis	
	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error
Группа А ($n = 59$, ИД 0–5/ч, ОИМпСТ без СОАС) Group A ($n = 59$, ODI 0–5/h, STEMI without OSA)								
ФВЛЖ LVEF	45,53	0,89	6,9	0,39	0,31	-0,34	0,61	
ТМЖП LVS	9,32	0,15	1,2	0,50	0,31	1,56	0,61	
ТЗСЛЖ LVPW	9,35	0,17	1,3	0,79	0,31	1,87	0,61	
КФК-МВ CK-MB	161,39	19,85	152,5	1,39	0,31	1,07	0,61	

Окончание табл. 2
End of table 2

Клинические характеристики Clinical characteristics	Среднее значение Mean		Стандартное отклонение Std. deviation		Асимметрия Skewness		Экцесс Kurtosis	
	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error	Статистика Statistics	Станд. ошибка Std. error
Группа Б (n = 71, ИД > 5/ч, ОИМнСТ с СОАС) Group B (n = 71, ODI > 5/h, STEMI with OSA)								
КФК-МВ СК-МВ	162,51	15,27	128,7	1,3	0,28	1,46	0,56	
Креатинин Creatinine	88,86	2,35	19,8	0,43	0,28	-0,18	0,56	
ФВЛЖ LVEF	46,54	0,91	7,7	-0,36	0,28	0,27	0,56	
ТМЖП LVS	9,89	0,161	1,4	0,63	0,28	0,60	0,56	
ТЗСЛЖ LVPW	9,88	0,15	1,2	0,88	0,28	0,75	0,56	
ИД ODI	17,77	1,54	12,9	1,57	0,28	1,33	0,56	

Примечание: станд. ошибка – стандартная ошибка, ИД – индекс десатурации, ОИМнСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ.

Note: Std. deviation – standard deviation, Std. error – standard error, ODI – oxygen desaturation index, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, OSA – obstructive sleep apnea, LVEF – left ventricular ejection fraction, LVS – left ventricular septum, LVPW – left ventricular posterior wall, CK-MB – creatine kinase-MB.

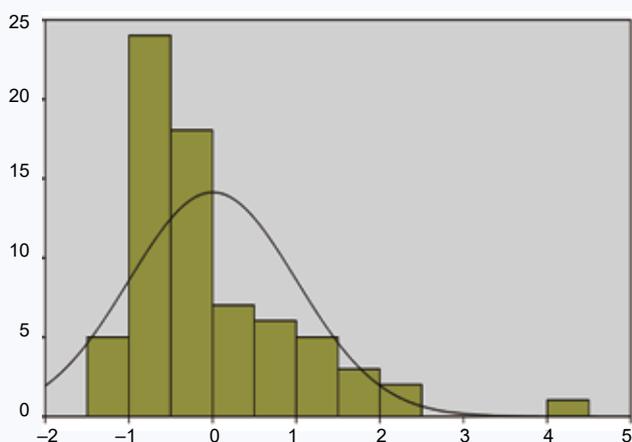
Рис. 1. График распределения остатков в группе А
Fig. 1. A graph of the distribution of residuals in group A

Таблица 3. Сводка для модели «иНЛС»

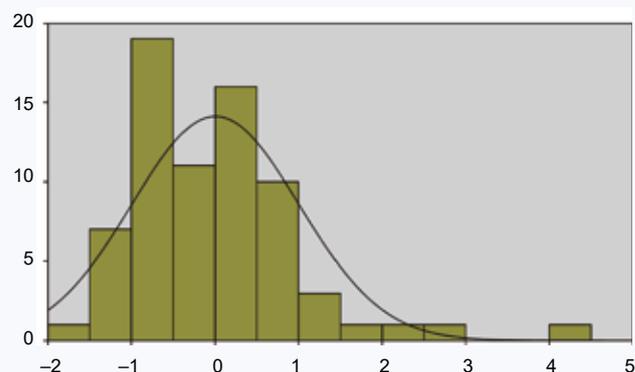
Table 3. «ILCD»-model summary

Модели Model	R-квадрат R-square	Скорректированный R-квадрат Adjusted R-square	Стандартная ошибка оценки The standard error of estimate
Группа А Group A	0,65	0,62	0,16
Группа Б Group B	0,52	0,48	0,09

Примечание: R-квадрат – коэффициент детерминации.

Note: R-square – coefficient of determination.

Связь независимых показателей и «иНЛС» у пациентов групп А и Б с высокой статистической значимостью ($F = 25,02$ и $F = 11,6$ соответственно, $p < 0,000$) подтверждают результаты регрессионного анализа.

Рис. 2. График распределения остатков в группе Б
Fig. 2. A graph of the distribution of residuals in group B

В таблицах 4 и 5 представлены данные коэффициента Фишера и выявленных функций.

Существенность вклада исследуемых переменных в показатель «иНЛС» в группах А (ОИМнСТ без СОАС, ИД 0–5/ч) и Б (ОИМнСТ с СОАС, ИД > 5/ч) продемонстрирована на рисунках 3 и 4, что свидетельствует о важности предикторов в регрессионной модели.

В обеих группах наибольший вклад в прогноз зависимой переменной вносит предиктор «ФВЛЖ», наименьший вклад – «КФК-МВ»: в группе А (ОИМнСТ без СОАС, ИД 0–5/ч) – «ФВЛЖ» ($\beta = -0,55$) и «КФК-МВ» ($\beta = 0,207$), в группе Б (ОИМнСТ с СОАС, ИД > 5/ч) – «ФВЛЖ» ($\beta = -0,547$) и «КФК-МВ» ($\beta = 0,162$). Данные показатели могут быть использованы для прогноза «иНЛС», так как связаны с его изменением.

Для группы А (ОИМнСТ без СОАС, ИД 0–5/ч) уравнение множественной регрессии имеет следующий вид:

$$\text{«иНЛС»} = 2,55 - 0,02 \cdot \text{«ФВЛЖ»} - 0,09 \cdot \text{«ТМЖП»} + 0,062 \cdot \text{«ТЗСЛЖ»} + 0,001 \cdot \text{«КФК-МВ»} \pm 0,19$$

Таблица 4. Данные многомерного регрессионного анализа пациентов групп А и Б

Table 4. Data from multivariate analysis of variance for groups A and B

	Модели Model	Сумма квадратов Sum of squares	Ст. св. df	Средний квадрат Mean square	F	Значимость Value
Группа А Group A	Регрессия Regression	2,45	4	-0,61	25,02	0,000
	Остаток Residual	1,32	54	-0,03	-	-
	Всего Total	3,78	58	-	-	-
Группа Б Group B	Регрессия Regression	0,64	6	0,11	11,66	0,000
	Остаток Residual	0,58	64	0,01	-	-
	Всего Total	1,22	70	-	-	-

Примечание: ст. св. – степень свободы, F – критерий Фишера.

Note: df – degree of freedom, F – Fisher's test.

Таблица 5. Множественный регрессионный анализ методом принудительного включения всех независимых переменных (зависимая переменная: «иНЛС»)

Table 5. Multiple regression analysis by forcing of all independent variables

	Модели Model B	Нестандартизированный коэффициент Unstandardized coefficients		Стандартизир. коэффициент Standardized coefficients		t	Знач. Value
		Стандартная ошибка Standard error	β (Бета) β (Beta)				
Группа А Group A	(Константа) Constant	2,55	0,19	-		13,02	0,000
	КФК-МВ СК-МВ	0,001	0,00	0,21		2,47	0,017
	ФВЛЖ LVEF	-0,02	0,003	-0,55		-5,94	0,000
	ТМЖП LVS	-0,09	0,02	-0,43		-3,89	0,000
	ТЗСЛЖ LVPW	0,06	0,02	0,32		3,04	0,004
Группа Б Group B	(Константа) Constant	1,62	0,14	-		11,75	0,000
	ФВЛЖ LVEF	-0,006	0,002	-0,55		-3,62	0,001
	ТМЖП LVS	-0,048	0,01	-0,49		-4,31	0,000
	ТЗСЛЖ LVPW	0,048	0,01	0,44		3,90	0,000
	Креатинин Creatinine	-0,001	0,001	-0,18		-2,06	0,04
	КФК-МВ СК-МВ	0,001	0,000	0,16		1,82	0,07
	ИД ODI	-0,002	0,001	-0,24		-2,66	0,01

Примечание: B – регрессионный коэффициент, стандартизир. коэффициент – стандартизированные коэффициенты, знач. – значимость, ИД – индекс десатурации, ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ.

Note: B – coefficient of regression, ODI – oxygen desaturation index, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, OSA – obstructive sleep apnea, LVEF – left ventricular ejection fraction, LVS – left ventricular septum, LVPW – left ventricular posterior wall, CK-MB – creatine kinase-MB.

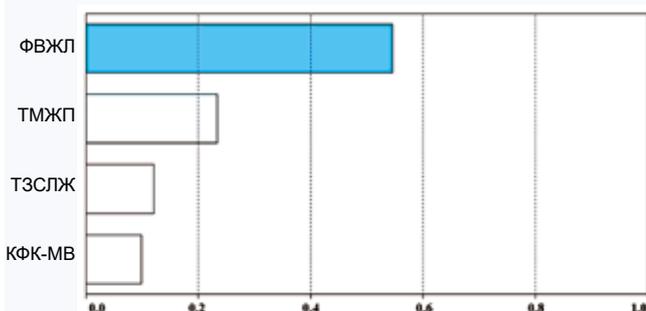


Рис. 3. Существенность вклада предикторов в показатель «иНЛС» в группе А (ОИМпST без СОАС)
Fig. 3. Significance of the contribution of predictors to the indicator "ICLD" in group A (STEMI without OSA)

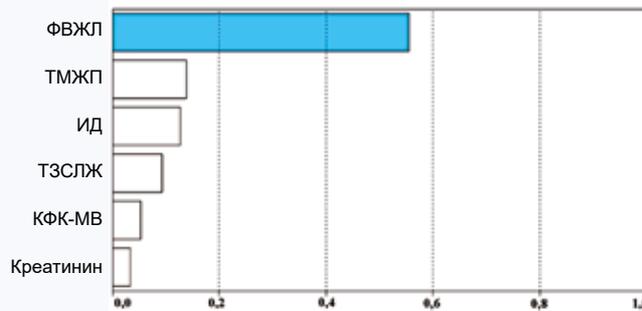


Рис. 4. Существенность вклада предикторов в показатель «иНЛС» в группе Б (ОИМпST с СОАС)
Fig. 4. Significance of the contribution of predictors to the indicator "ICLD" in group B (STEMI with OSA)

Чем ниже ФВЛЖ и ТМЖП и чем выше ТЗСЛЖ и КФК-МВ, тем выше «иНЛС», т. е. значительно повреждение миокарда. Показатель «ФВЛЖ» наиболее связан с показателем «иНЛС»: потеря кардиомиоцитов во время ОИМ сопровождается снижением сократительной функции ЛЖ и повышением иНЛС, при этом не обнаружено связи ИД, отражающего тяжесть СОАС, с «иНЛС».

Для группы Б (ОИМпСТ с СОАС, ИД > 5/ч) уравнение множественной регрессии имеет следующий вид:

$$\text{«иНЛС»} = 1,62 - 0,006 * \text{«ФВЛЖ»} - 0,048 * \text{«ТМЖП»} + 0,048 * \text{«ТЗСЛЖ»} - 0,002 * \text{«ИД»} - 0,001 * \text{«креатинин»} + 0,001 * \text{«КФК-МВ»} \pm 0,138$$

Чем выше ТЗСЛЖ и КФК-МВ и чем ниже ФВЛЖ, ТМЖП, ИД и креатинин, тем выше «иНЛС», т. е. значительно повреждение миокарда. Как и в группе А, показатель «ФВЛЖ» наиболее связан с показателем «иНЛС», при этом в группе Б показатель «ИД» обратно связан с «иНЛС», т. е. при увеличении тяжести СОАС наблюдалось менее выраженное повреждение миокарда ЛЖ при ОИМпСТ.

Работу регрессионного уравнения для группы А рассмотрим на одном клиническом примере (пример 1) – подставим в регрессионное уравнение значения независимых переменных из таблицы 1 (КФК-МВ 112 Ед/л,

ФВЛЖ 46%, ТМЖП 9 мм, ТЗСЛЖ 9 мм), получим иНЛС 1,49 балла.

Работу регрессионного уравнения для группы Б рассмотрим на четырех клинических примерах: ИД = 5/ч – пример 2, ИД = 15/ч – пример 3, ИД = 30/ч – пример 4, ИД = 50/ч – пример 5; подставим в регрессионное уравнение значения независимых переменных из таблицы 1 (КФК-МВ 126 Ед/л, креатинин 86 мкмоль/л, ФВЛЖ 46%, ТМЖП 10 мм, ТЗСЛЖ 10 мм), получим иНЛС 1,37 балла в примере 2, 1,35 – в примере 3, 1,32 – в примере 4 и 1,28 балла – в примере 5. Таким образом, увеличение тяжести СОАС в условиях ОИМпСТ от примера 2 к примеру 5 позволяет «сохранить» 0,09 балла иНЛС при небольшом весе коэффициента регрессии показателя «ИД» ($\beta = -0,002$).

Выводы

Установлена взаимосвязь тяжести СОАС с ремоделированием ЛЖ при ОИМпСТ после ЧКВ. Результаты регрессионного анализа подтверждают предположение о защитном влиянии предшествующего СОАС за счет острой и хронической гипоксии на повреждение миокарда ЛЖ, оцениваемое по иНЛС.

Литература

1. Sterz U., Buchner S., Hetzenecker A., Satz I., Debl K., Luchner A. et al. Resolution of ST deviation after myocardial infarction in patients with and without sleep-disordered breathing. *Somnologie (Berl.)*. 2019;23:8–16. DOI: 10.1007/s11818-018-0154-8.
2. Maeder M.T., Schoch O.D., Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2016;12:85–103. DOI: 10.2147/VHRM.S74703.
3. Dewan N.A., Nieto F.J., Somers V.K. Intermittent hypoxemia and OSA: Implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266–274. DOI: 10.1378/chest.14-0500.
4. Berger S., Aronson D., Lavie P., Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(1):90–98. DOI: 10.1164/rccm.201206-1144OC.

References

1. Sterz U., Buchner S., Hetzenecker A., Satz I., Debl K., Luchner A. et al. Resolution of ST deviation after myocardial infarction in patients with and without sleep-disordered breathing. *Somnologie (Berl.)*. 2019;23:8–16. DOI: 10.1007/s11818-018-0154-8.
2. Maeder M.T., Schoch O.D., Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2016;12:85–103. DOI: 10.2147/VHRM.S74703.
3. Dewan N.A., Nieto F.J., Somers V.K. Intermittent hypoxemia and OSA: Implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266–274. DOI: 10.1378/chest.14-0500.
4. Berger S., Aronson D., Lavie P., Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(1):90–98. DOI: 10.1164/rccm.201206-1144OC.

Информация о вкладе авторов

Ополонская П.Е., Максимов Н.И. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, анализировали и интерпретировали данные.

Ополонская П.Е. организовала сбор данных, сформировала выборку пациентов, проводила динамическое наблюдение.

Сметанин М.Ю. осуществил ультразвуковое исследование сердца пациентов.

5. Mazaki T., Kasai T., Yokoi H., Kuramitsu S., Yamaji K., Morinaga T. et al. Impact of sleep-disordered breathing on long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome who have undergone primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003270. DOI: 10.1161/JAHA.116.003270.
6. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4s4):1–27. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27.
7. Trochim W.M., Donnelly J.P. The research methods knowledge base; 3rd ed. Cincinnati, OH: Atomic Dog; 2006:361.
8. Gravetter F., Wallnau L. Essentials of statistics for the behavioral sciences; 8th ed. Belmont, CA: Wadsworth; 2014:648.
9. Field A. Discovering statistics using SPSS for Windows. London-Thousand Oaks- New Delhi: Sage Publications; 2009:822.
10. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие; пер. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019:216.

5. Mazaki T., Kasai T., Yokoi H., Kuramitsu S., Yamaji K., Morinaga T. et al. Impact of sleep-disordered breathing on long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome who have undergone primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003270. DOI: 10.1161/JAHA.116.003270.
6. ASE Recommendations for chamber quantification. *Russian Journal Cardiology*. 2012;(4s4):1–27 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27.
7. Trochim W.M., Donnelly J.P. The research methods knowledge base; 3rd ed. Cincinnati, OH: Atomic Dog; 2006:361.
8. Gravetter F., Wallnau L. Essentials of statistics for the behavioral sciences; 8th ed. Belmont, CA: Wadsworth; 2014:648.
9. Field A. Discovering statistics using SPSS for Windows. London-Thousand Oaks- New Delhi: Sage Publications; 2009:822.
10. Petrie A., Sabin C. Medical statistics at a glance; V.P. Leonov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2019:216 (In Russ.).

Information on author contributions

Opolonskaya P.E. and Maximov N.I. proposed the concept of study, developed study protocol, and analyzed and interpreted data.

Opolonskaya P.E. contributed to data collection, formed patient sample, and carried out follow up of patients.



Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Smetanin M.Yu. performed echocardiographic examination of patients. All authors have given their final consent to the submission of the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Ополонская Полина Ефимовна, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0129-9206.

E-mail: zareckaya.polina@mail.ru.

Максимов Николай Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6819-2633.

E-mail: maxni@list.ru.

Сметанин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, Республиканский клиничко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. ORCID 0000-0002-7943-8982.

E-mail: Migele1977@rambler.ru.

 **Ополонская Полина Ефимовна**, e-mail: zareckaya.polina@mail.ru.

Information about the authors

Polina E. Opolonskaya, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Izhevsk State Medical Academy. ORCID 0000-0002-0129-9206.

E-mail: zareckaya.polina@mail.ru.

Nikolay I. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Izhevsk State Medical Academy. ORCID 0000-0001-6819-2633.

E-mail: maxni@list.ru.

Mikhail Yu. Smetanin, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Ultrasound Diagnostics, Republican Clinical and Diagnostic Center. ORCID 0000-0002-7943-8982.

E-mail: Migele1977@rambler.ru.

 **Polina E. Opolonskaya**, e-mail: zareckaya.polina@mail.ru.

Received May 15, 2020

Поступила 15.05.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-107-115>
УДК 616.12-008.313.2-085.273.53-035-089:615.84

Анализ антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой радиочастотной аблацией в реальной клинической практике

А.В. Белокурова, Т.П. Гизатулина, Н.Ю. Хорькова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель работы: изучить частоту тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) и оценить назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) перед радиочастотной аблацией (РЧА).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 638 пациентов с ФП, госпитализированных для проведения РЧА ФП с 2014 по 2017 г. В анализ включены демографические, клиничко-инструментальные данные. Всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты. В зависимости от приема оральных антикоагулянтов (ОАК) пациенты не различались по риску тромбэмболических осложнений (ТЭО). Все пациенты были разделены на пять групп: 167 пациентов (26,2%) получали варфарин (группа 1), 128 (20,1%) – дабигатран (группа 2), 115 (18%) – ривароксабан (группа 3), 30 (4,7%) – апиксабан (группа 4), 198 пациентов (31%) – без приема ОАК (группа 5). Среди пациентов, не принимающих ОАК, 26 (13,1%) имели низкий риск ТЭО, остальные 172 пациента были умеренного или высокого риска ТЭО. Половина больных группы 5 получали антиагреганты, хотя треть из них имели высокий риск ТЭО, и им были показаны ОАК. Пациентам перед РЧА разные группы ОАК назначались примерно с одинаковой частотой. Тромбоз УЛП был выявлен у 44 (6,9%) пациентов. Значимых различий по частоте тромбоза на фоне приема разных ОАК не зарегистрировано. В группе пациентов с тромбозом один пациент, принимавший дабигатран, имел низкий риск ТЭО. Среди пациентов, принимавших варфарин, в группе с тромбозом УЛП имела тенденция к более частому достижению терапевтического уровня международного нормализованного отношения (МНО), и не было пациентов с показателем МНО > 3,0. В группе больных без тромбоза почти половина не достигли терапевтического уровня МНО, лишь треть из них получали адекватную антикоагулянтную терапию варфарином.

Заключение. На догоспитальном этапе перед РЧА 31% пациентов с неклапанной ФП не принимали ОАК. Среди ОАК все группы препаратов назначались примерно с одинаковой частотой. Разницы по частоте тромбоза УЛП в зависимости от принимаемого ОАК не выявлено. Среди пациентов, получавших варфарин, не отмечено связи между выявлением тромбоза и терапевтическим уровнем МНО.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, тромбоз ушка левого предсердия, радиочастотная аблация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ (протокол № 153 от 02.10.2019 г.).
Для цитирования:	Белокурова А.В., Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю. Анализ антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой радиочастотной аблацией в реальной клинической практике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):107–115. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-107-115 .

Белокурова Альфира Вагисовна, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Analysis of pre-ablation oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice

Alfira V. Belokurova, Tatiana P. Gizatulina, Natalia Yu. Khorkova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Objective: To investigate the incidence of left atrial appendage (LAA) thrombosis and to assess the oral anticoagulation (OAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) before catheter ablation.

Material and Methods. We studied 638 patients with AF who underwent transesophageal echocardiography before AF ablation from 2014 to 2017. The analysis included the baseline characteristics of patients.

Results. There was no statistical difference in the risk of thromboembolic complications (TEC) in patients with and without OAC. All patients were divided into four groups: 167 patients (26.2%) received warfarin (group 1); 128 patients (20.1%) received dabigatran (group 2); 145 patients (22.7%) received rivaroxaban or apixaban (group 3); and 198 patients (31%) were not administered with OAC (group 4). Among patients without OAC, only 26 individuals (13.1%) had a low TEC risk, whereas 172 patients had a moderate or high TEC risk. Half of group 4 received antiplatelet drugs, but a third of them had a high TEC risk and were recommended to take OAC. Patients in the pre-ablation period received different types of OAC with the same frequency. LAA thrombosis was detected in 44 patients (6.9%). Significant differences in the incidence of LAA thrombosis in patients receiving different OAC were not detected. LAA thrombosis was detected in one patient receiving dabigatran with a low risk of TEC. There was also a trend for more frequent therapeutic levels of INR in patients taking warfarin with LAA thrombosis and there were no patients with INR > 3.0. About half of patients without thrombosis were treated with subtherapeutic warfarin therapy, and only a third of them had the therapeutic range of INR.

Conclusion. Not all patients with non-valvular AF take OAC at the pre-ablation period. All types of OAC are prescribed with the same frequency. Differences in the incidence of LAA thrombosis, depending on the received OAC, were not detected. There was no association between the detection of thrombosis and the therapeutic range of INR in group 1. There were no significant differences in the incidence rates of LAA thrombosis between warfarin, dabigatran, rivaroxaban, or apixaban.

Keywords:	atrial fibrillation, oral anticoagulation, left atrial appendage thrombosis, catheter ablation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 153 from 02.10.2019).
For citation:	Belokurova A.V., Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu. Analysis of pre-ablation oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):107–115. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-107-115 .

Введение

Среди всех тромбоемболических осложнений (ТЭО) 20–30% связаны с фибрилляцией предсердий (ФП) [1–4]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для оценки риска ТЭО и необходимости назначения антикоагулянтной терапии пациентам с неклапанной ФП используется шкала CHA₂DS₂-VAS_c. Однако, по данным ряда исследователей, и на фоне приема адекватной антикоагулянтной терапии в 1,6–2,1% случаев выявляются тромбоз и/или феномен спонтанного эхоконтрастирования (СПЭК) в ушке левого предсердия (УЛП) [5–7].

Проведение радиочастотной абляции (РЧА) пациентам с неклапанной ФП сопровождается дополнительным повышением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки (<1%) и требует обязательного приема оральных антикоагулянтов (ОАК) до операции [8], в том чис-

ле и пациентам низкого риска по шкале CHA₂DS₂VAS_c. Причем, согласно современным рекомендациям, выполнение РЧА производится на фоне непрерывной терапии любым ОАК (варфарин или прямые ОАК), независимо от риска ТЭО [9, 10].

Цель исследования: изучить частоту тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП перед планируемой РЧА в реальной клинической практике и провести анализ назначения антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе у этих пациентов.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 638 пациентов с неклапанной ФП, вошедших в Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии – ЭхоКГ

(свидетельство № 2017621476 от 26.10.2017 г.), последовательно госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения РЧА по поводу ФП с 2014 по 2017 г. Возраст пациентов варьировал от 24 до 84 лет (средний возраст – 57,4 ± 9,2 лет), среди них 400 мужчин и 238 женщин. В ретроспективный анализ включены демографические и клинические (основной диагноз сердечно-сосудистой патологии, форма ФП, нарушение углеводного обмена, хроническая болезнь почек – ХБП) данные пациентов, а также данные трансэзофагальной и чреспищеводной ЭхоКГ (наличие тромбоза УЛП и феномена СПЭК). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристики Parameters	Показатели Values
Возраст (лет) $M \pm SD$ Age, years $M \pm SD$	57,4 ± 9,2
Пол : Sex:	
– мужской, n (%) male, n (%)	400 (62,7)
– женский, n (%) female, n (%)	238 (37,3)
Форма ФП: Type of AF:	
– пароксизмальная, n (%) paroxysmal, n (%)	412 (64,6)
– персистирующая, n (%) persisten, n (%)	181 (28,4)
– постоянная, n (%) permanent, n (%)	45 (7,0)
АГ, n (%) AH, n (%)	512 (80,3)
Стадия АГ: Stage AH:	
1, n (%)	53 (10,3)
2, n (%)	134 (26,2)
3, n (%)	325 (63,5)
Степень АГ: Grade AH:	
1, n (%)	55 (10,7)
2, n (%)	192 (37,5)
3, n (%)	265 (51,8)
ИБС, n (%) CAD, n (%)	344 (53,9)
Стенокардия напряжения: Angina:	
– без стенокардии напряжения, n (%) without angina, n (%)	198 (57,5)
– ф.к. I, n (%) grade I, n (%)	36 (10,5)
– ф.к. II, n (%) grade II, n (%)	99 (28,8)
– ф.к. III, n (%) grade III, n (%)	11 (3,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) Myocardial infarction, n (%)	30 (4,7)
ХСН, n (%) CHF n (%)	558 (87,5)
– ф.к. I, n (%) f.c. I, n (%)	137 (24,6)
– ф.к. II, n (%) f.c. II, n (%)	373 (66,8)
– ф.к. III, n (%) f.c. III, n (%)	48 (8,6)
Нарушения углеводного обмена, n (%) Diabetes mellitus or pre-diabetes, n (%)	78 (12,2)
– сахарный диабет, n (%) diabetes mellitus, n (%)	51 (65,4)
нарушение гликемии натощак, n (%)	

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристики Parameters	Показатели Values
Impaired fasting glycaemia, n (%)	10 (12,8)
– нарушение толерантности к глюкозе, n (%) Impaired glucose tolerance, n (%)	17 (21,8)
ХБП, n (%) CKD, n (%)	20 (3,1)
CHA ₂ DS ₂ -VAS ₃ , Me [Q ₁ ; Q ₃] CHA ₂ DS ₂ -VAS ₃ score:	2 [1; 3]
0 баллов, n (%) 0, n (%)	99 (15,5)
– 1 балл, n (%) 1 point, n (%)	189 (29,6)
– 2 балла, n (%) 2 points, n (%)	184 (28,8)
– 3 балла, n (%) 3 points, n (%)	114 (17,9)
– 4 балла, n (%) 4 points, n (%)	38 (6)
– 5 баллов, n (%) 5 points, n (%)	11 (1,7%)
– 6 баллов, n (%) 6 points, n (%)	3 (0,5%)
HAS-BLED, Me [Q ₁ ; Q ₃] HAS-BLED score:	1 [1; 2]
– 0 баллов, n (%) 0, n (%)	107 (16,7)
– 1 балл, n (%) 1 point, n (%)	324 (50,8)
– 2 балла, n (%) 2 points, n (%)	172 (27)
– 3 балла, n (%) 3 points, n (%)	32 (5)
– 4 балла, n (%) 4 points, n (%)	3 (0,5)
иАПФ + сартаны, n (%) ACEi + Angiotensin receptor blocker, n (%)	416 (65,2)
Диуретики, n (%) Diuretics, n (%)	271 (42,5)
Статины, n (%) Statins, n (%)	357 (56)
В-адреноблокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)	261 (40,9)
Антиагреганты, n (%): Antiplatelet drugs, n (%):	124 (19,4)
Аспирин, n (%) Aspirin, n (%)	108 (87,0)
Клопидогрель, n (%) Clopidogrel, n (%)	8 (6,5)
Аспирин + клопидогрель, n (%) Aspirin + Clopidogrel, n (%)	8 (6,5)
Антиаритмические препараты, n (%): Antiarrhythmic drugs, n (%):	375 (58,8)
– пропafenон, n (%) propafenone, n (%)	64 (17,1)
– амиодарон, n (%) amiodarone, n (%)	79 (21,1)
– соталол, n (%) sotalol, n (%)	82 (21,9)
– аллапинин, n (%) allapinin, n (%)	21 (5,6)
– соталол + аллапинин, n (%) sotalol + allapinin, n (%)	93 (24,7)
– этацизин, n (%) ethacyzin, n (%)	2 (0,5)
– дигоксин, n (%) digoxin, n (%)	34 (9,1)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ф.к. – функциональный класс ХСН, ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note: AF – atrial fibrillation, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure, f.c. – functional class of CHF, CKD – chronic kidney disease (creatinine clearance rate of < 60 mL/min/1,73 m²), ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Подавляющее число включенных в исследование пациентов имели артериальную гипертонию (АГ) (80,3%), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) (87,5%); при этом превалировал II функциональный класс ХСН (66,8%). Пароксизмальная форма ФП наблюдалась чаще (64,6%), чем устойчивые формы в виде персистирующей и постоянной ФП (35,4%). Больше половины пациентов имели ишемическую болезнь сердца – ИБС (53,9%), но частота инфаркта миокарда в анамнезе была низкой (4,7%). Большая часть пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны (65,2%), статины (56%) и антиаритмические препараты (58,8%), а также каждому пятому пациенту были назначены антиагреганты (19,4%).

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета IBM SPSS STATISTICS 23. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее M и стандартное отклонение (SD); если переменные не являлись нормально распределенными, представляли их в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. В зависимости от распределения при сравнении показателей между группами применяли t -критерий Стьюдента

или U -критерий Манна – Уитни, при сравнении трех и более независимых групп – критерий Краскела – Уоллиса с процедурой множественных сравнений. При сравнении качественных показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера с применением поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования. Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Результаты

На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от приема ОАК: 440 пациентов принимали ОАК (69%), у 198 пациентов прием ОАК отсутствовал (31%). Частота тромбоза УЛП в группах с приемом и без приема ОАК составила 7,5 и 5,6% соответственно ($p = 0,370$). Далее проведено сравнение пациентов обеих групп по риску ТЭО в соответствии со шкалой $CHA_2DS_2-VAS_c$ (рис. 1).

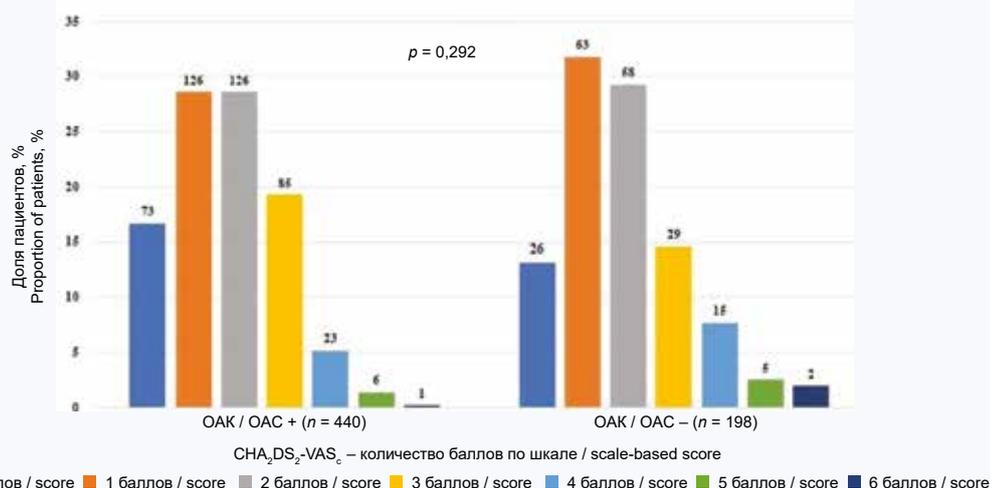


Рис. 1. Сравнение пациентов, принимавших и не принимавших оральные антикоагулянты, по риску тромбоемболических осложнений в соответствии со шкалой $CHA_2DS_2-VAS_c$.

Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты.

Fig. 1. The comparison of thromboembolic risk in patients treated with oral anticoagulants (OAC) and without OAC according to the $CHA_2DS_2-VAS_c$ score
Note: OAC – oral anticoagulants.

Из рисунка 1 следует, что в обеих группах превалировали пациенты с 1 и 2 баллами по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$: 57,3 и 61,1% соответственно ($p = 0,368$). Данный факт можно объяснить критериями отбора для проведения РЧА. Доля пациентов с 0 баллами по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$, т. е. с низким риском ТЭО, была сходной: 16,5 и 13,1% соответственно ($p = 0,2$). В группе пациентов, принимающих ОАК, было статистически значимо больше пациентов с 3 и более баллами: 26,1 и 11,1% соответственно ($p = 0,0001$).

Далее в зависимости от приема и вида ОАК были сформированы пять групп пациентов: первые четыре группы – пациенты, находившиеся на фоне антикоагулянтной терапии; группу 5 составили 198 пациентов, не принимавших ОАК (31%). Среди всех больных, принимающих ОАК, 167 (26,2%) получали антагонист витамина К (АВК) варфарин (группа 1), 128 (20,1%) – прямой ингибитор тромбина дабигатран (группа 2), 115 (18%) – риваро-

ксабан (группа 3) и 30 (4,7%) – аписабан (группа 4).

Следует отметить, что треть больных при поступлении в стационар были без предшествующей антикоагулянтной терапии (группа 5). Среди 198 пациентов, которые не принимали ОАК, только 26 (13,1%) пациентов имели низкий риск ТЭО (0 баллов по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$), 63 пациента (31,8%) – умеренный риск (1 балл по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$ для мужчин и 2 балла – для женщин), 109 пациентов (55,1%) – высокий риск (2 и более баллов по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$ для мужчин, 3 и более баллов для женщин). Необходимо отметить, что половина больных из группы 5 принимали антиагреганты, хотя треть из них имели ≥ 2 баллов по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$, и у них были показания к назначению ОАК с классом рекомендаций I. В таблице 2 представлены результаты сравнения клинических данных пациентов в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии

Table 2. Comparative characteristics of patients treated with different anticoagulants

Характеристики Parameters	Группа 1 (варфарин), n = 167 Group 1 (Warfarin), n = 167	Группа 2 (дабигатран), n = 128 Group 2 (Dabigatran), n = 128	Группа 3 (ривароксабан), n = 115 Group 3 (Rivaroxaban), n = 115	Группа 4 (апиксабан), n = 30 Group 4 (Apixaban), n = 30	Группа 5 (без ОАК), n = 198 Group 5 (without OAC), n = 198	p-value
Возраст, лет, M ± SD Age, years, M ± SD	58,3 ± 8,9	56,9 ± 9,1	58,4 ± 7,9	57,6 ± 8,3	57,1 ± 9,9	0,495
Пол: Sex:						
– мужской, n (%) male, n (%)	105 (62,9)	89 (69,5)	71 (61,7)	14 (46,7)	121 (61,1)	0,119
– женский, n (%) female, n (%)	62 (37,1)	39 (30,5)	44 (38,3)	16 (53,3)	77 (38,9)	
Форма ФП: Type of AF:						
– пароксизмальная, n (%) paroxysmal, n (%)	96 (57,5)	82 (64,1)	75 (65,2)	16 (53,3)	143 (72,2)	0,599
– персистирующая, n (%) persisten, n (%)	55 (32,9)	39 (30,4)	32 (27,8)	10 (33,3)	45 (22,7)	
– постоянная, n (%) permanent, n (%)	16 (9,6)	7 (5,5)	8 (7)	4 (13,3)	10 (5,1)	
АГ, n (%) AH, n (%)	134 (80,2)	99 (77,3)	90 (78,3)	25 (83,3)	164 (82,8)	0,863
ИБС, n (%) CAD, n (%)	91 (54,5)	71 (55,5)	61 (53)	14 (46,7)	107 (54)	0,846
ХСН ф.к.: CHF f.c.:						
– 1, n (%)	23 (15,5)	30 (27)	35 (33,7)	7 (25)	42 (25,1)	0,120
– 2, n (%)	109 (73,7)	73 (65,8)	64 (61,5)	20 (71,4)	107 (64,1)	
– 3, n (%)	16 (10,8)	8 (7,2)	5 (4,8)	1 (3,6)	18 (10,8)	
Атеросклероз, n (%) Vascular disease, n (%)	20 (11,9)	10 (7,8)	12 (10,4)	3 (10)	26 (13,1)	0,655
ТЭО в анамнезе, n (%) TEE, n (%)	7 (4,2)	4 (3,1)	5 (4,3)	1 (3,3)	9 (4,5)	0,976
СД, n (%) DM, n (%)	13 (7,8)	10 (7,8)	8 (7)	3 (10)	17 (8,6)	0,957
ХБП, n (%) CKD, n (%)	4 (2,4)	2 (1,6)	3 (2,6)	1 (3,3)	10 (5,1)	0,916
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c , Me [Q ₁ ; Q ₃] CHA ₂ DS ₂ -VAS _c score, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1;3]	2 [1;2]	2 [1;3]	2 [1;3]	2 [1;3]	0,243
HAS-BLED, Me [Q ₁ ; Q ₃] HAS-BLED Score, Me [Q ₁ ; Q ₃]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,416

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ф.к. – функциональный класс ХСН, ТЭО – тромбоемболические осложнения, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), ОАК – оральные антикоагулянты.

Note: AF – atrial fibrillation, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure, f.c. – functional class of CHF, TEE – thromboembolic events, DM – diabetes mellitus, CKD – chronic kidney disease (creatinine clearance rate of < 60 mL/min), OAC – oral anticoagulants.

Согласно нашим данным, пациентам, направленным для проведения РЧА, ОАК с разным механизмом действия (если рассматривать вместе ингибиторы Ха-фактора) назначались примерно с одинаковой частотой. Пациенты, принимавшие различные ОАК, не различались по возрасту, полу, клиническим характеристикам, включая количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VAS_c и HAS-BLED.

В нашем центре всем пациентам перед планируемой РЧА, независимо от длительности приема ОАК и формы ФП, с целью исключения тромбоза УЛП и предотвращения ТЭО выполнялась чреспищеводная ЭхоКГ. В целом тромбоз УЛП выявлен у 44 пациентов, что составило 6,9%. Частота выявления тромбоза УЛП на фоне приема разных групп антикоагулянтных препаратов представлена на рисунке 2.

Статистически значимых различий по частоте тромбоза УЛП на фоне приема разных ОАК не было выявлено ($p = 0,467$). Примечательно, что в группе пациентов с тромбозом УЛП один пациент, принимающий дабигатран, имел низкий риск по шкале CHA₂DS₂-VAS_c. Также отсутствовали статистически значимые различия по частоте выявления феномена СПЭК: в группе 1 – 14,4%, группе 2 – 12,5%, группе 3 – 14%, группе 4 – 9,3%, группе 5 – 30,2% ($p = 0,229$). Необходимо добавить, что в нашем исследовании приверженность пациентов к терапии не оценивалась.

Нами был проанализирован уровень международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимавших варфарин (группа 1), в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП (рис. 3).

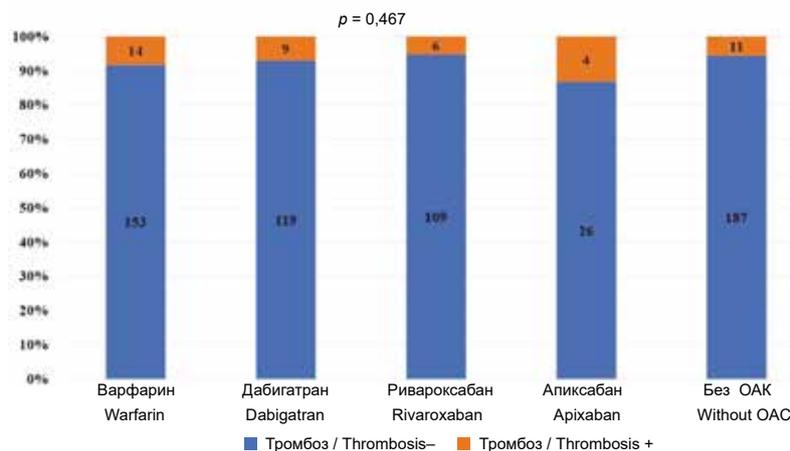


Рис. 2. Частота тромбоза ушка левого предсердия на фоне приема разных групп антикоагулянтных препаратов
Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты.
Fig. 2. The frequency of LAA thrombosis while on treatment with different groups of anticoagulants
Note: OAC – oral anticoagulants; LAA: left atrial thrombosis.

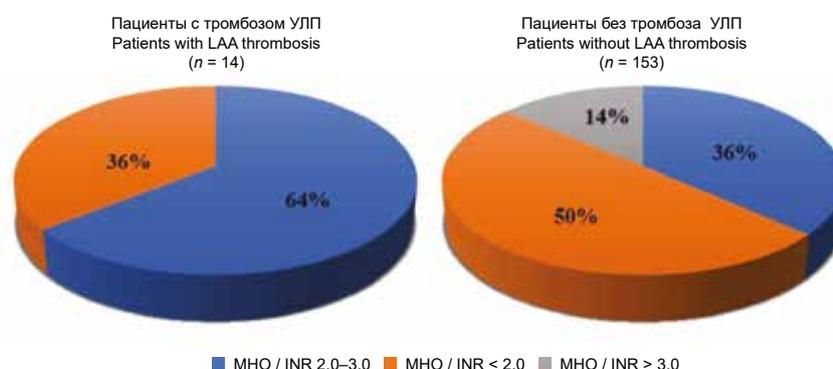


Рис. 3. Уровень МНО у пациентов, принимавших варфарин, в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза ушка левого предсердия
Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.
Fig. 3. The level of INR in patients taking warfarin, depending on the presence or absence of LAA thrombosis.
Note: INR – international normalized ratio; LAA: left atrial thrombosis.

Среди пациентов, принимавших варфарин, в группе с тромбозом УЛП отмечена большая частота достижения терапевтического уровня МНО ($p = 0,04$), и не было ни одного пациента с показателем МНО $> 3,0$. Что касается доли пациентов, не достигших терапевтического уровня МНО, то различий между группами не получено. В группе больных без наличия тромбоза УЛП почти половина не достигли терапевтического уровня МНО, и только треть из них получали адекватную антикоагулянтную терапию варфарином.

Таким образом, несмотря на клинические рекомендации, касающиеся периоперационной терапии ОАК при планируемой РЧА при ФП, примерно треть пациентов с ФП на момент госпитализации не принимали ОАК; причем половина из них принимали антиагреганты, прием которых не показан. Спектр назначаемой терапии антикоагулянтами включает все группы ОАК, в том числе АВК и прямые ОАК. Частота выявленных тромбозов не зависела от вида ОАК, хотя необходимо отметить, что приверженность к терапии ОАК не изучалась. Примечательно, что в группе пациентов, принимающих варфарин, выявлена большая частота достижения терапевтического уровня по сравнению с пациентами без тромбоза.

Обсуждение

В соответствии с отечественными и европейскими рекомендациями всем пациентам перед проведением РЧА за три недели до оперативного вмешательства необходимо назначать ОАК [8, 9]. По данным проведенного нами исследования, 31% пациентов не принимали ОАК до поступления в стационар, среди них больше половины имели высокий риск ТЭО и нуждались в постоянном приеме ОАК независимо от планируемой РЧА. Поскольку мы не изучали приверженность к лечению, можно лишь предполагать, что это связано либо с плохой информированностью пациентов о необходимости приема ОАК, либо с низкой приверженностью их к лечению. В любом случае, доля пациентов без приема ОАК была выше, чем в других исследованиях. Так, M. Gawalko соавт., а также H. Armbruster и соавт. указывают на отсутствие приема ОАК у 11,2% пациентов до поступления в стационар перед выполнением оперативного вмешательства [11, 12]. В публикации американских исследователей из 2 334 всех операций РЧА 136 процедур (5,8%) были выполнены у пациентов без предшествующего назначения антикоагулянтной терапии, объяснив отсутствие ОАК более благоприятным коморбидным фоном и низким риском ТЭО

у пациентов [13]. При этом в приведенных выше исследованиях на амбулаторном этапе варфарин назначался чаще, чем прямые ОАК [11–13]. В отличие от зарубежных публикаций в ряде отечественных работ отмечается, что варфарин назначался лишь в 15–19% случаев [14, 15]. Наши данные, в свою очередь, демонстрируют равномерное распределение назначения разных групп ОАК.

Согласно нашим результатам, частота тромбоза УЛП составила 6,9% и не зависела от приема ОАК на амбулаторном этапе перед операцией. Вероятно, это было связано с тем, что в группе пациентов с предшествующим приемом ОАК было больше пациентов с высоким риском ТЭО, с ≥ 3 баллами по шкале CHA₂DS₂-VAS_c. Другим объяснением может быть наличие других, более значимых, чем предшествующий прием ОАК факторов риска тромбоза УЛП у пациентов, которым ОАК были назначены заранее. Также на частоту тромбоза, вероятно, повлияла приверженность к терапии ОАК, которая в нашем исследовании не была изучена. По данным современной литературы, частота выявления тромбов в УЛП значительно варьирует. В обзоре, посвященном тромбозу УЛП при неклапанной ФП, Y. Zhang и соавт. показали, что распространенность тромбоза УЛП среди пациентов с ФП, не принимающих ОАК или получающих субтерапевтические дозы антагонистов витамина К, составляет от 5 до 27%. При приеме терапевтических доз ОАК выявляемость тромбов в ушке ЛП значительно ниже – от 0,5 до 8,3% случаев [16]. J. Yang и соавт. в своем метаанализе представили результаты сравнения разных стратегий антикоагулянтной терапии, указывая на более низкую частоту обнаружения тромбоза УЛП на фоне приема прямых ОАК в сравнении с АВК (ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,42–0,84). Между тем значительной разницы между приемом дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по частоте возникновения тромбоза ЛП не выявлено [17]. M. Gawalko и соавт. в своем исследовании, включающем данные 859 пациентов, пока-

зали, что частота тромбоза УЛП не зависела от вида принимаемых ОАК ($p = 0,40$) [11]. R. Winkle и соавт., в свою очередь, выявили, что частота тромбоза УЛП на фоне приема ривароксабана была статистически значимо выше, чем на фоне приема остальных препаратов ($p = 0,007$), что, по мнению авторов, было связано с ранней (от 36 до 60 ч) отменой препарата перед РЧА [13].

Для профилактики ТЭО у пациентов, получающих АВК, первостепенное значение имеет качественный контроль уровня МНО. К сожалению, данные реальной клинической практики свидетельствуют о недостаточном контроле за этим показателем на амбулаторном этапе. Так, результаты нашего наблюдения демонстрируют неудовлетворительное качество контроля МНО, поскольку почти половина пациентов из группы 1 (48,5%) имели МНО менее 2,0. Сходные результаты были получены в исследовании A. Nakalahti и соавт., в котором оценивалась безопасность выполнения РЧА на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП: 103 (45,2%) из 228 пациентов не достигли терапевтического уровня МНО [18]. Также больше половины пациентов с субтерапевтическим МНО было выявлено в исследовании M. Schmidt и соавт. (55,2%) и регистре РЕКВАЗА (60–74%) [19, 20].

Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, в реальной клинической практике 31% пациентов с ФП перед планируемой РЧА на догоспитальном этапе не принимали ОАК. Среди ОАК препараты с различным механизмом действия назначались примерно с одинаковой частотой. Не выявлено статистически значимых различий по частоте тромбоза УЛП у пациентов, принимающих различные ОАК. У пациентов, принимающих варфарин, отмечена низкая частота достижения терапевтического уровня МНО перед поступлением пациентов в стационар для проведения РЧА.

Литература

- Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K., Tyrrell P. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–3364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- Chang T., Hsu H., Huang G. Severe complications of left atrial appendage thrombi: A Case Report. *J. Radiol. Sci.* 2012;37:73–77.
- Saric M., Armour A., Arnaout S., Chaudhry F., Grimm R., Kronzon I. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
- Scherr D., Dalal D., Chilukuri K., Dong J., Spragg D., Henrikson C. et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20(4):379–384. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
- Puwanant S., Varr B.C., Shrestha K., Hussain S., Tang W., Gabriel R. et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(22):2032–2039. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.037.
- McCready J.W., Nunn L., Lambiase P.D., Ahsan S., Segal O., Rowland E. et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace*. 2010;12(7):927–932. DOI: 10.1093/europace/euq074.
- Ревшвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств; 3-е изд. М.: МАКС Пресс; 2017:704.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Gawalko M., Kaplon-Cieślicka A., Budnik M., Babiarz A., Bodys A., Uliński R. et al. Comparison of different oral anticoagulant regimens in patients with atrial fibrillation undergoing ablation or cardioversion. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017;127(12):823–831. DOI: 10.20452/pamw.4117.
- Armbruster H., Lindsley J., Moranville M., Habibi M., Khurram I.M., Spragg D.D. et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(3):278–284. DOI: 10.1177/1060028014563950.
- Winkle R., Mead R., Engel G., Kong M.H., Patrawala R.A. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: Comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace*. 2014;16(10):1443–1449. DOI: 10.1093/europace/euu196.
- Шидловская С.А., Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Громыко Г.А., Кучина А.Ю., Сафонов Н.В. Антикоагулянтная терапия при проведении радиочастотной абляции. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):63–68. DOI: 10.26442/22187332.2019.1.63-68.

15. Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахян В.С., Котвицкий А.Д. Рациональная антикоагулянтная терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при проведении катетерной изоляции устьев легочных вен. *Вестник аритмологии*. 2016;(86):26–31.
16. Zhan Y., Joza J., Rawahi M., Barbosa R.S., Samuel M., Bernier M. et al. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Canadian Journal Cardiology*. 2017;34(3):252–261. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
17. Yang J., Zhang X., Wang X., Zhang C., Chen S., Hu S.J. Comparison of transesophageal echocardiography findings after different anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:261. DOI: 10.1186/s12872-019-1209-x.
18. Hakalahti A., Uusimaa P., Ylitalo K., Raatikainen M.J.P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13(5):640–645. DOI: 10.1093/europace/eur038.
19. Schmidt M., Segerson N., Marschang H., Akoum N., Rittger H., Clifford S.M. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32(8):995–999. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02429.x.
20. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Перевезева К.Г., Загребельный А.В. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):40–46. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.

References

1. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K., Tyrrell P. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
2. Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–3364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
3. Chang T., Hsu H., Huang G. Severe complications of left atrial appendage thrombi: A Case Report. *J. Radiol. Sci.* 2012;37:73–77.
4. Saric M., Armour A., Arnaout S., Chaudhry F., Grimm R., Kronzon I. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
5. Scherr D., Dalal D., Chilukuri K., Dong J., Spragg D., Henrikson C. et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20(4):379–384. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
6. Puwanant S., Varr B.C., Shrestha K., Hussain S., Tang W., Gabriel R. et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(22):2032–2039. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.037.
7. McCready J.W., Nunn L., Lambiase P.D., Ahsan S., Segal O., Rowland E. et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace*. 2010;12(7):927–932. DOI: 10.1093/europace/euq074.
8. Revishvili A.Sh., Bojtsov S.A., Davtjan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and use of implantable antiarrhythmic devices; 3rd ed. Moscow: MAKS Press; 2017:704 (In Russ.).
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
11. Gawalko M., Kaplon-Cieślicka A., Budnik M., Babiarczyk A., Bodys A., Uliński R. et al. Comparison of different oral anticoagulant regimens in patients with atrial fibrillation undergoing ablation or cardioversion. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017;127(12):823–831. DOI: 10.20452/pamw.4117.
12. Armbruster H., Lindsley J., Moranville M., Habibi M., Khurram I.M., Spragg D.D. et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(3):278–284. DOI: 10.1177/1060028014563950.
13. Winkle R., Mead R., Engel G., Kong M.H., Patrawala R.A. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: Comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace*. 2014;16(10):1443–1449. DOI: 10.1093/europace/euu196.
14. Shidlovskaya S.A., Gilyarov M.Yu., Bogdanova A.A., Gromyko G.A., Kuchina A.Yu., Safonov N.V. Anticoagulation therapy during radiofrequency ablation. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):63–68 (In Russ.). DOI: 10.26442/22187332.2019.1.63-68.
15. Tarasov A.V., Davtyan K.V., Shatakhtsyan V.S., Kotvitsky A.D. Appropriate anticoagulant therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation during catheter ostial pulmonary vein isolation. *Journal of Arrhythmology*. 2016;86:26–31 (In Russ.).
16. Zhan Y., Joza J., Rawahi M., Barbosa R.S., Samuel M., Bernier M. et al. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Canadian Journal Cardiology*. 2017;34(3):252–261. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
17. Yang J., Zhang X., Wang X., Zhang C., Chen S., Hu S.J. Comparison of transesophageal echocardiography findings after different anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:261. DOI: 10.1186/s12872-019-1209-x.
18. Hakalahti A., Uusimaa P., Ylitalo K., Raatikainen M.J.P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13(5):640–645. DOI: 10.1093/europace/eur038.
19. Schmidt M., Segerson N., Marschang H., Akoum N., Rittger H., Clifford S.M. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32(8):995–999. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02429.x.
20. Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Per-everzeva K.G., Zagrebelyny A.V. et al. The control of international normalized ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):40–46 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.

Информация о вкладе авторов

Белокурова А.В. – получение, ведение электронной базы данных, статистический анализ клинических данных и результатов инструментальных исследований, анализ и интерпретация данных, оформление иллюстраций к статье и ее написание.

Гизатулина Т.П. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Хорькова Н.Ю. – критическая проверка важного интеллектуального содержания, участие в оформлении статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Belokurova A.V. – data collection, electronic medical records maintenance, statistical analysis of clinical data and instrumental examination results, data analysis and interpretation, preparation of illustrations for the article, and writing the manuscript.

Gizatulina T.P. – development of the concept and design of the study and the final approval of the manuscript for publication.

Khorkova N.Yu. – critical review of the manuscript for essential intellectual content and contribution to design of the article.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the writing the article, vouching for its accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Белокурова Альфира Вагисовна, младший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6049-8985.

E-mail: alfira_m@inbox.ru.

Гизатулина Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Хорькова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования; врач кардиолог, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: Khorkova@infarkta.net.

 **Белокурова Альфира Вагисовна**, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Information about the authors

Alfira V. Belokurova, Junior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6049-8985.

E-mail: alfira_m@inbox.ru

Tatiana P. Gizatulina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Natalia Yu. Khorkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods; Cardiologist at the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disturbances and Pacing, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: Khorkova@infarkta.net.

 **Alfira V. Belokurova**, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Received May 16, 2020

Поступила 16.05.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-116-124>
УДК 615.84-06-053.2

Оценка потенциального повреждающего эффекта радиочастотного воздействия у детей в проспективном наблюдении (серия клинических случаев)

О.Ю. Джаффарова¹, Л.И. Свинцова¹, И.В. Плотникова^{1,2}, С.Н. Криволапов¹, Е.О. Картофелева²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: оценить электрическую активность миокарда и зоны радиочастотных (РЧ) аппликаций в результате радиочастотной абляции (РЧА), выполненных в раннем возрасте.

Материал и методы. Представлена серия клинических случаев проспективного наблюдения за тремя пациентами, которым внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ВСЭФИ) и эффективная РЧА тахикардии впервые выполнены в раннем возрасте. По причине рецидивирования и возникновения новых аритмий через 12 лет в первом случае и через 6 лет в двух других случаях потребовалось повторное вмешательство, в процессе которого выполнено электроанатомическое картирование для оценки потенциального повреждающего эффекта РЧ воздействия в зоне первой абляции.

Результаты. ВСЭФИ и амплитудная биполярная CARTO-реконструкция зон первичной абляции, выполненные при проведении повторной РЧА, продемонстрировали отсутствие зон снижения амплитуды электрического сигнала миокарда, немых электрических зон, что свидетельствует об отсутствии рубцово-склеротических изменений миокарда у детей в отдаленном периоде после РЧ воздействия.

Выводы. Показано, что при использовании щадящих энергетических и температурных параметров РЧА, ограниченного количества РЧ аппликаций отсутствовало увеличение зоны коагуляционного некроза в зоне первичной абляции с ростом ребенка. Необходимо продолжение исследований в этом направлении.

Ключевые слова:	дети, радиочастотная абляция, аритмии, радиочастотное повреждение миокарда, проспективное наблюдение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	родители или законные представители всех пациентов, участвовавших в исследовании, давали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 77 от 04.05.2011 г.).
Для цитирования:	Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Плотникова И.В., Криволапов С.Н., Картофелева Е.О. Оценка потенциального повреждающего эффекта радиочастотного воздействия у детей в проспективном наблюдении (серия клинических случаев). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):116–124. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-116-124 .

Джаффарова Ольга Юрьевна, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Assessment of the potential damaging effect of radiofrequency exposure in children in prospective follow-up (case report series)

Olga Yu. Dzhaifarova¹, Liliya I. Svintsova¹, Irina V. Plotnikova^{1, 2},
Sergey N. Krivolapov¹, Elena O. Kartofeleva²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim: To evaluate the electrical activity of the myocardium and the radiofrequency (RF) application zone resulting from radiofrequency ablation (RFA) performed at an early age.

Material and Methods. A prospective follow-up study included three patients who underwent intracardiac electrophysiological study (EPS) and effective RFA of the tachycardia for the first time at an early age. A reintervention was required in one case 12 years after the procedure and in two cases six years after it due to recurrent and new-onset arrhythmias. During the reintervention, electroanatomical mapping was performed to assess the potential damaging effect of radiofrequency exposure in the area of the first ablation.

Results. The intracardiac EPS and amplitude bipolar CARTO-reconstruction of primary ablation area were performed during repeated RFA procedure. The study showed that neither zones with a decrease in the amplitude of electrical signal from the myocardium nor silent electrical zones were present ruling out the cicatricial-sclerotic changes in the myocardium in children in the long-term period after RF exposure.

Conclusion. The study showed that no increase in the coagulation necrosis zone in the area of primary ablation occurred during the growth of child when the sparing energy and temperature parameters of RFA and the limited number of RF applications were used. Further research in this area is required.

Keywords:	children, radiofrequency ablation, arrhythmia, radiofrequency lesion of myocardium, follow-up.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 77 from 04.05.2011).
For citation:	Dzhaifarova O.Yu., Svintsova L.I., Plotnikova I.V., Krivolapov S.N., Kartofeleva E.O. Assessment of the potential damaging effect of radiofrequency exposure in children in prospective follow-up (case report series). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3): 116–124. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-116-124 .

Введение

Радиочастотная абляция (РЧА) аритмий применяется в детской аритмологии с 1989 г. и имеет преимущества перед антиаритмической терапией (ААТ), так как является радикальным методом лечения аритмий у детей без структурного заболевания сердца и приводит к полному восстановлению здоровья. При неэффективности медикаментозной терапии тахикардий и развитии аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) большинство авторов предлагают использовать РЧА у детей независимо от возраста [1–3]. В 2016 г. в журнале *Heart Rhythm* консенсус экспертов американских и европейских кардиологических и электрофизиологических сообществ опубликовал новые

рекомендации, где РЧА медикаментозно рефрактерных аритмий, сопровождающихся гемодинамическими нарушениями у детей весом менее 15 кг, относят к I классу показаний [4], расширены показания к РЧА у этой категории пациентов с WPW паттерном, сопровождающимся диссинхронической кардиомиопатией [4, 5].

Однако возможности проведения РЧА у детей раннего возраста до настоящего времени дискутируются специалистами вследствие высокого риска осложнений процедуры и неизученных отдаленных результатов интервенционного лечения. Серьезным сдерживающим фактором для расширения показаний к РЧА у детей, и особенно детей раннего возраста, является нерешенный

в течение многих лет вопрос об отдаленных последствиях радиочастотных (РЧ) воздействий на растущие детские сердца. Экспериментальные данные, опубликованные J.P. Saul и соавт. в 1994 г., показали, что у ягнят в зоне РЧ воздействия формируется локальная зона фиброза, которая в отличие от взрослых может иметь неровные края и увеличиваться в процентном отношении к нормальному миокарду в отдаленные сроки [6]. Несмотря на то, что данные экспериментальные находки не нашли своего продолжения в клинических исследованиях, они в значительной степени определяют ограничения в выборе РЧА в качестве метода лечения у детей раннего возраста. Однако не вызывает сомнений тот факт, что у данной категории детей с медикаментозно-рефрактерными тахикардиями, сопровождающимися гемодинамическим компромиссом, РЧА является единственно возможным методом лечения. На сегодняшний день нет клинических исследований, демонстрирующих с помощью существующих методов визуализации очаги РЧ повреждения в миокарде и динамику этих очагов по мере роста пациентов, которые в раннем возрасте подверглись РЧА. Существуют лишь единичные публикации клинических случаев, где предпринимаются попытки оценить зону РЧ воздействия с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) либо эхокардиографии (ЭхоКГ) [7, 8]. Не вызывает сомнений актуальность продолжения проспективных исследований в этой области.

Цель исследования: в процессе долгосрочного проспективного наблюдения с использованием внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ) и электроанатомического картирования, выполняемых по причине рецидивирования аритмий, оценить электрическую активность миокарда и зоны РЧ аппликаций в результате РЧА, выполненных в раннем возрасте.

Материал и методы

Трем пациентам, которым в возрасте 2 мес., 1 года и 5 лет соответственно выполнены РЧА аритмий, через 12 лет в первом клиническом случае и через 6 лет во вторых двух случаях выполнены повторные РЧА с использованием навигационной системы CARTO. Поводом для повторной РЧА в первом клиническом случае, когда первая абляция выполнялась по поводу предсердной тахикардии, явился манифестный синдром WPW с пароксизмами ортодромной тахикардии. Во вторых двух случаях повторная РЧА выполнена в связи с рецидивированием аритмий через несколько лет после первой успешной абляции.

Подготовка пациентов к ВСЭФИ и РЧА осуществлялась по общим правилам проведения катетерных вмешательств на крупных сосудах. Перед исследованием отмечались все антиаритмические препараты (ААП) не менее чем за пять периодов полувыведения. Процедура РЧА

проводилась с использованием электрофизиологических комплексов Элкарт II (Электропульс, Томск, Россия) и BARD (LabSystem™ PRO EP Recording System, Bard Electrophysiology Division, United States). Всем детям вмешательство осуществлялось на фоне сбалансированной тотальной внутривенной анестезии, которая обеспечивалась постоянной инфузией 1% пропофола в дозе 7–10 мг/кг/ч и 0,005% фентанила 5–7 мкг/кг/ч. Пациентке в возрасте 2 мес. жизни, у которой тахикардия сопровождалась выраженной недостаточностью кровообращения и риском развития дыхательной недостаточности, процедура РЧА осуществлялась в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По методу Сельдингера пунктировали правую и левую бедренные вены, через которые проводили диагностические и абляционные электроды под флюороскопическим контролем. В зависимости от массы тела ребенка использовались следующие размеры электродов: 5 Fr – при массе тела до 10 кг, 6 Fr при массе тела 10–15 кг, 7 Fr – при массе тела более 15 кг. У детей исследуемой возрастной группы количество вводимых электродов ограничивалось двумя: одного диагностического, в качестве которого использовали четырехполюсный Bard 5 Fr, и одного абляционного – Medtronic 5 Fr SCXS Mariner™ с наконечником 4 мм. Электроанатомическое картирование проводилось посредством системы CARTO (Biosense Webster, США). В основе метода лежит детекция положения кончика электрода в электромагнитном поле с графическим его отображением в виде трехмерной фигуры, которая является реконструкцией анатомии исследуемой камеры сердца. В каждой точке фигуры возможна регистрация амплитуды электрограммы, времени активации относительно референтного сигнала. Таким образом, возможно построение анатомической, активационной и вольтажной карт исследуемой камеры сердца. При использовании системы CARTO применялись электроды NaviStar ThermoCool Biosense Webster 7Fr с интервалом 2–5–2 мм. Мы брали 12 точек в зоне интереса (первичной абляции). Для цветной шкалы определили границы 0,05–1 мВ. Сигналы выше 1 мВ представлены фиолетовым цветом, сигналы от 0,05 мВ до 1 мВ – в шкале цветности от красного до голубого. Зоны, близкие к красному цвету, считаются зоной повреждения – рубца. Далее проводили анатомический мэппинг предсердий, при этом отслеживали в режиме онлайн амплитуду интервала предсердий (зон интереса).

В связи с ограничениями, связанными с размерами электродов, мы не имели возможности применять высокоплотное картирование у детей, а использовали рутинное электроанатомическое картирование, которое не позволяет визуализировать точечный рубец от РЧ воздействия в отличие от послеоперационных рубцов.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов и параметры первичной радиочастотной абляции

Table. Clinical characteristics of patients and primary radiofrequency ablation parameters

Случай Case	Пол Sex	Возраст на момент первой РЧА, лет Age at the first RFA (year)	Вес, кг Weight, kg	Вид тахикардии Tachycardia type	Кол-во РЧА аппликаций Number of RFA applications	Температура, °С Temperature, °C	Мощность, Вт Power W	Повторное ВСЭФИ через ... лет Years after repeated intracardiac EPS
1	Ж F	0,17 (2 мес.)	4,6	Предсердная Atrial	7	50	30	12
2	М M	1	10,5	Предсердная Atrial	5	55	25	6
3	Ж F	5	17,0	ВПВ WPW	3	50	30	6

Тем не менее нормальная амплитуда активационной зоны первичной абляции исключает наличие роста постабляционного рубца. Так как минимальный размер электрода, используемый в системе CARTO, составляет 7 Fr, у детей весом менее 15 кг электроанатомическое картирование выполнялось после предварительной ультразвуковой оценки диаметра бедренных вен.

Результаты – серия клинических случаев

Клиническая характеристика пациентов на момент первой процедуры РЧА и параметры РЧ воздействия представлены в таблице. Первая и повторная РЧА были выполнены в одном аритмологическом центре.

Первый клинический случай

Пациентка М., 12 лет. Из анамнеза известно, что пароксизмальная тахикардия у ребенка была диагностирована внутриутробно на 35-й нед. гестации. По причине угрозы жизни для плода на 37-й нед. беременности было проведено кесарево сечение. С рождения пациентка находилась в отделении реанимации, отмечалась непрерывно-рецидивирующая предсердная тахикардия, клинические признаки сердечной недостаточности (СН) – одышка до 60 в минуту, увеличение печени до 4 см из-под края реберной дуги. На электрокардиограмме (ЭКГ) пре-

экситация отсутствовала. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выявлено увеличение полости левого желудочка (ЛЖ), регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах I степени, снижение фракции выброса ЛЖ во время приступа до 30%. Проводился подбор ААП (анаприлин, пропafenон, этацизин, новокаинамид, верапамил, кордарон) в возрастных дозах. Антиаритмическая монотерапия и комбинация кордарон + анаприлин были неэффективными, приступы тахикардии рецидивировали более 24 раз за сутки, купировались самостоятельно либо после внутривенного введения β -блокаторов с развитием брадикардии до 80 в минуту и сопорозных состояний. Учитывая ухудшение состояния пациентки, возникновение проаритмогенных эффектов препаратов, признаки аритмогенной кардиомиопатии и СН, ребенку на 64-й день жизни было выполнено ВСЭФИ, активационная реконструкция правого и левого предсердий (через функционирующее овальное окно), рисунок 1. При программированной стимуляции индуцированы устойчивые пароксизмы предсердной ре-ентри тахикардии. После картирования правого предсердия на средне-септальную его часть (область овальной ямки) на фоне тахикардии нанесена серия из семи РЧ аппликаций с температурой 50 °С, мощностью 30 Вт, суммарная продолжительность эффективных аппликаций составила 120 с. Тахикардия была устранена.

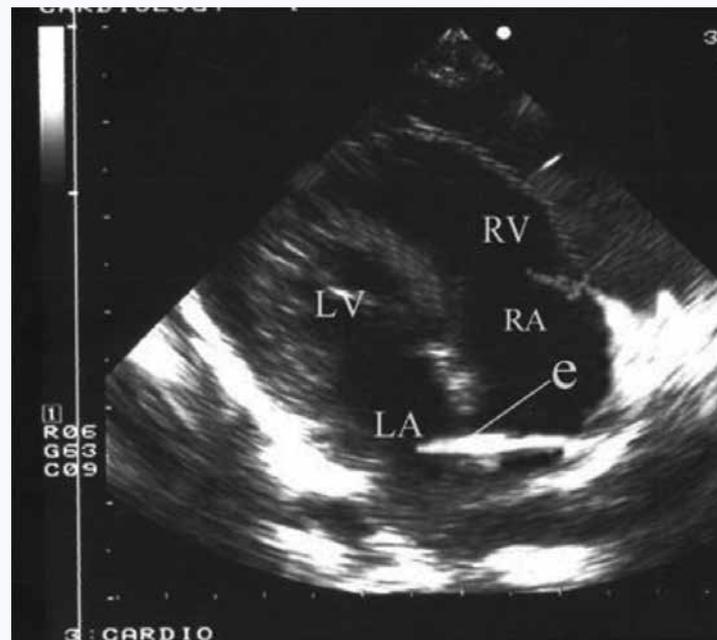


Рис. 1. Электрод (e) проведен через овальное отверстие из правого предсердия (RA) в левое (LA)
Fig. 1. The lead (e) passed through the foramen ovale from the right atrium (RA) to the left atrium (LA)

При проведении контрольной учащающейся и программируемой электрокардиостимуляции тахикардия не индуцировалась. Послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечалась положительная динамика в состоянии пациентки: исчезновение клинических проявлений СН в раннем послеоперационном периоде, нормализация объемов камер сердца и сократительной функции ЛЖ в течение месяца после выполненного вмешательства. Приступы тахикардии не рецидивировали

[9]. Ребенок наблюдался кардиологом по месту жительства.

В возрасте 7 лет впервые выявлена преэкситация на ЭКГ. В возрасте 12 лет у пациентки появились жалобы на приступы учащенного сердцебиения. По результатам суточного мониторирования ЭКГ отмечались признаки постоянного функционирования дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС). По данным ЭхоКГ регистрировались нормальные размеры и объемы

камер сердца, а также нормальная сократительная функция ЛЖ. Отсутствовали повреждения клапанных структур, зоны нарушения локальной сократимости и гипокинеза. При проведении МРТ сердца с контрастированием структурной патологии миокарда выявлено не было. Пациентке были выполнены ВСЭФИ и РЧА ДПЖС.

С целью оценки потенциального повреждающего воздействия РЧА, выполненной в 2-месячном возрасте, первым этапом операции было проведение амплитуд-

ной биполярной реконструкции правого предсердия с использованием системы навигационного картирования CARTO, в результате которого снижения электрической активности миокарда, в том числе в зоне первой аблации (область овальной ямки) не выявлено. Данный факт свидетельствует о нормальной электрической активности ткани предсердий и отсутствии рубцово-некротических повреждений в отдаленном периоде после РЧ воздействия (рис. 2).

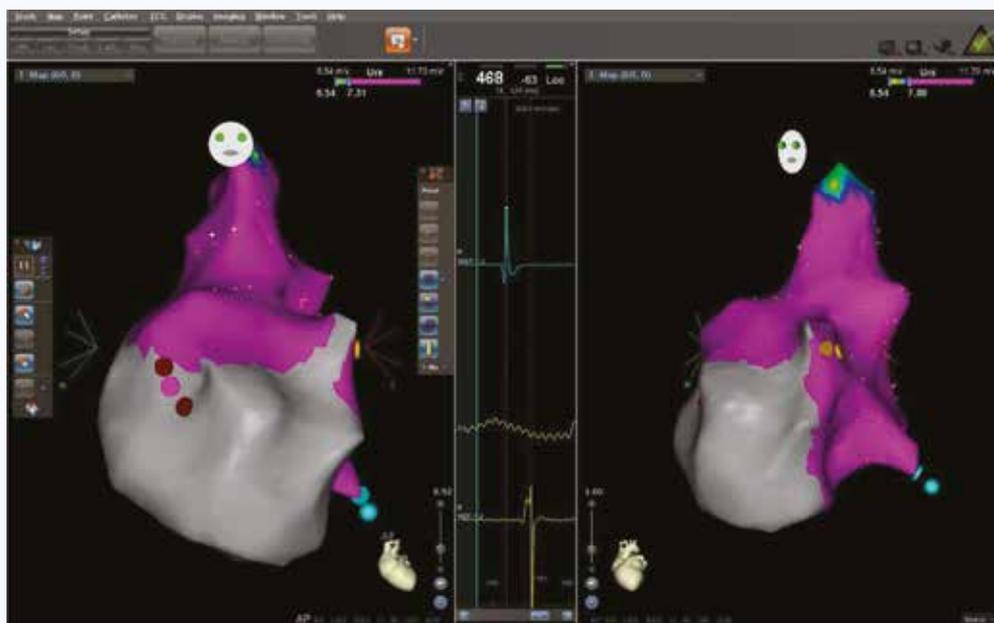


Рис. 2. Монопольная амплитудная реконструкция правого предсердия в прямой и левой косой проекциях. Желтыми точками отмечено место регистрации пучка Гиса, голубыми точками – область коронарного синуса. Сиреневая окраска реконструкции зоны первой РЧА соответствует монополярной амплитуде эндограммы 7,8–11,7 мВ что указывает на неизмененный миокард

Fig. 2. Monopolar amplitude reconstruction of the right atrium in direct and left oblique projections. The yellow dots mark the place of His bundle registration; the blue dots mark the area of coronary sinus. The purple color in the reconstruction of the first RFA zone corresponds to the monopolar endogram amplitude of 7.8–11.7 mV, which corresponds to the unchanged myocardium

Вторым этапом операции было проведение ВСЭФИ, документирован манифестирующий синдром WPW, программированной стимуляцией индуцирована ортодромная тахикардия. После картирования правого атриовентрикулярного кольца на область наиболее ранней активации (передне-латеральная позиция) нанесена серия РЧ аппликаций 50 °С, 30 Вт. Проведение по ДПЖС устранено. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана на 5-е сут после операции под наблюдение врача-кардиолога.

Второй клинический случай

Пациент И., 7 лет. Из анамнеза известно, что пациент в возрасте 11 мес. впервые поступил в отделение детской кардиологии с жалобами со стороны родителей на учащенное сердцебиение, потливость, вялость, утомляемость, снижение аппетита. Появление учащенного сердцебиения у ребенка мама отметила после вакцинации АКДС. После проведенного обследования, включающего ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, ЭхоКГ поставлен диагноз: Непрерывно-рецидивирующая предсердная тахикардия. ФК III. Пациенту проводился подбор

ААТ, включающий карбамазепин, дигоксин, пропafenон, анаприлин, амиодарон и комбинацию пропafenон + анаприлин. Терапия была неэффективной. На фоне непрерывно-рецидивирующей тахикардии с высокой среднесуточной частотой сердечных сокращений (ЧСС), по данным ХМ ЭКГ, явлений аритмогенной кардиомиопатии, заключающихся в дилатации предсердных камер по данным ЭхоКГ, нарастании клинических признаков недостаточности кровообращения, в возрасте 1 года пациенту выполнена CARTO-аблация право-предсердного эктопического очага. К моменту РЧА масса тела пациента составляла 10,5 кг. Диаметр бедренных вен, который оценивался посредством ультразвукового исследования (УЗИ) перед выполнением процедуры, позволил выполнить катетерную манипуляцию у ребенка с использованием электрода размером 7 Fr, применяемым в системе CARTO.

В ходе операции выявлено место наиболее ранней активации по передней стенке правого предсердия рядом с кольцом трикуспидального клапана. Тахикардия была устранена, ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии, по данным суточного мониторирования ЭКГ, регистрировался устойчивый синусовый ритм с нормальной среднесуточной ЧСС.

Через 5 лет после первичной аблации у ребенка появились эпизоды учащенного сердцебиения. По данным суточного мониторирования ЭКГ, была зарегистрирована непрерывно-рецидивирующая суправентрикулярная тахикардия (СВТ) с ЧСС до 230 в минуту, устойчивые и неустойчивые эпизоды. Пациенту вновь назначалась ААТ методом подбора: анаприлин, пропafenон, кордарон. Терапия была неэффективной, сохранялись симптомные затяжные эпизоды предсердной тахикардии.

По данным ЭхоКГ, структурной патологии не отмечалось. По данным МРТ, фиброзно-склеротических изменений в зоне первой аблации выявлено не было.

В возрасте 7 лет ребенку было проведено ВСЭФИ и РЧА очага тахикардии. Как и в первом клиническом случае, с целью оценки потенциального повреждающего РЧ воздействия на миокард, выполненном в возрасте 1 года, первым этапом операции была осуществлена амплитудная биполярная реконструкция правого предсердия с использованием системы электроанатомического картирования CARTO. При выполнении реконструкции предсердий зон снижения амплитуды электрического сигнала миокарда, в частности в области передней стенки правого предсердия – зоне первой РЧА, не выявлено, что свидетельствует о нормальной электрической активности ткани предсердий.

На следующем этапе учащающейся стимуляцией индуцирован пароксизм правопредсердной тахикардии с циклом 310 мс. Выполнена CARTO-реконструкция правого предсердия. После картирования на область наиболее ранней активации – 8 ч на кольце трикуспидального клапана нанесена серия РЧ аппликаций 60 °С, 30 Вт. Купирование тахикардии на воздействии.

Третий клинический случай

Пациентка С., 11 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет девочке была выполнена РЧА ДПЖС типа Кента. Показанием к РЧА был манифестирующий синдром WPW, сопровождающийся пароксизмами ортодромной тахикардии. В процессе ВСЭФИ был документирован манифестирующий синдром WPW, обусловленный функционированием в обоих направлениях правостороннего ДПЖС. Проведено картирование правого атриовентрикулярного кольца. На точку наибольшей преэкситации в задне-боковой позиции нанесена серия РЧ аппликаций. При контрольном обследовании признаков функционирования ДПЖС не было. Девочка продолжала наблюдаться кардиологом. Через 5 лет после аблации на ЭКГ документирована преэкситация.

В возрасте 11 лет пациентке была выполнена РЧА ДПЖС той же локализации. Как и в первых двух случаях, первым этапом операции была выполнена амплитудная биполярная CARTO-реконструкция первичной зоны РЧ воздействия. Зон снижения амплитуды электрического сигнала миокарда не зарегистрировано. На следующем этапе документирован манифестирующий феномен WPW, обусловленный функционированием в антеградном направлении правостороннего ДПЖС. Проведено картирование правого атриовентрикулярного кольца, на точки наибольшей преэкситации (задняя позиция) нанесена серия РЧ аппликаций 60 °С, 40 Вт. На фоне воздействия проведение по ДПЖС устранено. При контрольной стимуляции признаков функционирования ДПЖС нет.

Обсуждение

В течение многих лет не решен вопрос об отдаленных последствиях РЧ воздействий на растущие детские сердца, что является сдерживающим фактором для расширения показаний к РЧА у детей раннего возраста. На сегодняшний день нет клинических данных, демонстрирующих с помощью существующих методов визуализации очаги РЧ повреждения в миокарде и динамику этих очагов по мере роста пациентов, которые в раннем возрасте подверглись РЧА. D.R. Kolditz и соавт. описывают усиление эхо-сигнала в левом предсердии размером 2 x 3 мм, которое было выявлено непосредственно после РЧА у недоношенного новорожденного весом 2 кг, однако при проведении контрольной ЭхоКГ через 3 мес. после процедуры данная находка не подтвердилась [8]. Современные рутинные методы визуализации ЭхоКГ и МРТ ставят под сомнение наличие послеоперационных очагов от точечного воздействия аблационными катетерами. Однако доступными современными интервенционными электроанатомическими способами возможно определить электрическую активность постаблационной зоны в динамике роста. Экспериментальные данные, проведенные на животных, показали проаритмическую роль РЧ воздействия с формированием локальной зоны фиброза, которая увеличивается с ростом животных. P. Khairi и соавт. в эксперименте выявили увеличение зоны поражения в предсердиях и желудочках независимо от вида применяемой энергии – радиочастотной или криотермальной [10]. В другом экспериментальном исследовании диагностировано уменьшение просвета коронарных артерий в зоне РЧ воздействия через 12 мес. после процедуры РЧА [11]. Возможно, доказанный в экспериментальных исследованиях рост зоны коагуляционного некроза у молодых животных связан с различием параметров РЧ воздействий в эксперименте и клинике. Для РЧ воздействий у молодых животных использовались катетеры размером 7 Fr, максимальная температура составляла 70 °С, продолжительность одной аппликации – 30–60 с [10–12], тогда как при выполнении РЧА детям раннего возраста данные параметры являются существенно более щадящими.

В литературе имеются сообщения, касающиеся оценки повреждения миокарда при проведении РЧА аритмий у взрослых [13]. Показано, что РЧА вызывает незначительное повреждение миокарда и сопровождается повышением концентрации тропонина I (TnI), которая положительно коррелирует с количеством наносимых аппликаций.

Существуют немногочисленные аналогичные исследования в педиатрической популяции. У детей независимо от возраста выявлено повышение уровня TnI на 3-и сут после процедуры, нормализация анализируемого показателя через неделю после аблации и отсутствие его повышения в проспективном наблюдении через 6 мес. [14].

Учитывая многолетний опыт РЧА, в литературе появляются публикации, свидетельствующие о том, что зона ранее выполненного РЧ воздействия может стать источником новых аритмий. J. Koch и соавт. описывают клинический случай пациента, которому в возрасте 9 лет была проведена РЧА ДПЖС [7]. При проведении ВСЭФИ был диагностирован скрытый синдром WPW с локализацией ДПЖС в латеральной области кольца митрального клапана. Проведена эффективная РЧА. Через 17 лет у пациента на ЭКГ диагностирована мономорфная желудочко-

вая тахикардия. Электрофизиологическое картирование показало локализацию желудочкового эктопического очага в зоне первичной аблации. Авторы статьи предположили, что РЧА, выполненная пациенту в детском возрасте, могла привести к генерации субстрата для последующего возникновения других аритмий. Авторы подчеркивают, что РЧА у детей должна быть атравматичной, насколько это возможно, и может быть выполнена только опытными электрофизиологами. А опыт аритмологического центра является одним из факторов эффективности РЧА у детей раннего возраста, и число таких центров в мире ограничено. Для минимизации риска осложнений и повреждающего эффекта РЧ воздействия у детей раннего возраста применяются «щадящие» параметры РЧА – меньшая температура и мощность аппликаций, минимальные длительность и количество аппликаций, деликатные манипуляции катетером [15]. Однако «щадящие» параметры РЧА, наряду с такими факторами, как особенности анатомического расположения субстрата тахикардии, наличие множественных ДПЖС, неточность картирования аритмии, являются причинами рецидивирования аритмий у детей. В ряде проспективных исследований, где представлены результаты как многоцентровых исследований, так и отдельных клиник, было показано, что после первоначально успешной РЧА рецидивы возникали в 4,9–39% случаев [16–20].

В публикации J. Koch и соавт. повреждающий эффект РЧА оценивался с помощью МРТ, которая позволила авторам выявить измененную структуру ткани миокарда, потенциально связанную с РЧА [7]. В нашем исследовании в первом и втором клинических случаях выполнялась МРТ сердца с контрастированием гадолинием через 12

и 6 лет после первичной РЧА, однако фиброзно-склеротических изменений миокарда в зонах первичных РЧА выявлено не было. Наши клинические случаи являются первой попыткой анализа ситуации не в эксперименте, а в клинике. Мы оценивали электрическую активность в динамике с позиции электрофизиологии. Очевидно, что проведение ВСЭФИ и электроанатомического картирования без показаний в качестве оценки потенциального повреждающего эффекта РЧ воздействий у детей нецелесообразно. Однако в случаях повторных аблаций в связи с рецидивированием или возникновением новых аритмий использование ВСЭФИ и электроанатомического картирования может быть полезным для оценки отдаленных результатов первичного РЧ воздействия. Электроанатомическое картирование зон первичной аблации, выполненное при проведении повторной РЧА, продемонстрировало отсутствие снижения амплитуды электрического сигнала миокарда, немых электрических зон, что может свидетельствовать об отсутствии рубцово-склеротических изменений миокарда у детей в отдаленном периоде после РЧ воздействия.

Заключение

Представлено уникальное многолетнее проспективное наблюдение за тремя детьми, которым ВСЭФИ и РЧА очага тахикардии впервые были выполнены в раннем возрасте. Показано, что при использовании щадящих энергетических и температурных параметров РЧА, ограниченного количества РЧ аппликаций отсутствовало увеличение зоны коагуляционного некроза в зоне аблации с ростом ребенка. Необходимо продолжить проспективные исследования в этом направлении.

Литература

1. Kubus P., Vit P., Gebauer R.A., Zaoral L., Peichl P., Fiala M. et al. Long-term results of paediatric radiofrequency catheter ablation: A population-based study. *Europace*. 2014;16(12):1808–1813. DOI: 10.1093/europace/euu087.
2. Свинцова Л.И., Ковалёв И.А., Криволапов С.Н., Бразовская Н.Г., Усенков С.Ю. Клинические и гемодинамические закономерности течения аритмий у детей в возрасте от 0 до 7 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(12):31–37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-31-37.
3. Dechert B.E., Dick M., Bradley D.J., LaPage M.J. Variation in pediatric post-ablation care: A survey of the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES). *Pediatr. Cardiol.* 2017;38:1257–1261. DOI: 10.1007/s00246-017-1654-1.
4. Saul P.J., Kanter R.J., Writing Committee, Abrams D., Asirvatham S., Bar-Cohen Y. et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: developed in partnership with the pediatric and congenital electrophysiology society (PACES) and the heart rhythm society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016;13(6):e251–289. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.009.
5. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А., Ковалев И.А., Мурзина О.Ю., Попов С.В. Электромеханическое сопряжение в норме и у детей с синдромом WPW. *Вестник аритмологии*. 2004;(35):38–44.
6. Saul J.P., Hulse J.E., Papagiannis J., Van Praagh R., Walsh E.P. Late enlargement of radiofrequency lesions in infant lambs: implications for ablation procedures in small children. *Circulation*. 1994;90(1):492–499. DOI: 10.1161/01.CIR.90.1.492.
7. Koch J., Lucke Ch., Gebauer R., Hindricks G., Arya A. Accessory pathway ablation in childhood forming the substrate for ventricular tachycardia in adulthood. *Eur. Heart J.* 2016;37(7):609. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv260.
8. Kolditz D.R., Blom N.A., Bokencamp R., Scharlij M.J. Low-energy radiofrequency catheter ablation as therapy for supraventricular tachycardia in a premature neonate. *Eur. J. Pediatr.* 2005;164:559–562.
9. Свинцова Л.И., Попов С.В., Ковалев И.А., Антонченко И.В., Николишин А.Н., Мурзина О.Ю. и др. Случай успешной радиочастотной аблации предсердной ре-энтри тахикардии у ребенка 2-х месяцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005;(5):24–28.
10. Khairy P., Guerra P.G., Rivard L., Tanguay J.-F., Landry E., Guertin M.-C. et al. Enlargement of catheter ablation lesions in infant hearts with cryothermal versus radiofrequency energy. An Animal Study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011;4(2):211–217. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.958082.
11. Paul T., Bökenkamp R., Mahner B., Trappe H.-J. Coronary artery involvement early and late after radiofrequency current application in young pigs. *Am. Heart J.* 1997;133(4):436–440. DOI: 10.1016/S0002-8703(97)70185-6.
12. Okada M., de Araujo S., de Franco M.F., de Paola A., Fenelon G. Effects of the corticosteroids in the lesions by radiofrequency on rats' thigh in different age groups. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010;95:207–214.
13. Emkanjoo Z., Mottadayen M., Givtaj N., Alasti M., Arya A., Haghjoo M. et al. Evaluation of post-radiofrequency myocardial injury by measuring cardiac troponin I levels. *Int. J. Cardiol.* 2007;117(2):173–177. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.04.066.
14. Мурзина О.Ю. Клинико-функциональные эффекты радиочастотной аблации тахикардий и аритмий у детей. Дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2005.
15. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. DOI: 10.1093/europace/eut082.
16. Chiu S.N., Lu C.W., Chang C.W., Chang C.-C., Lin M.-T., Lin J.-L. et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in infants and toddlers. *Circ. J.* 2009;73(9):1717–1721. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0123.
17. Akdeniz C., Ergul Y., Kiplapinar N., Tuzcu V. Catheter ablation of drug resistant supraventricular tachycardia in neonates and infants. *Cardiol. J.* 2013;20(3):241–246. DOI: 10.5603/CJ.2013.0068.

18. Jiang H.E., Li X.M., Li Y.H., Zhang Y., Liu H.-J. Efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation of tachyarrhythmias in 123 children under 3 years of age. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016;39(8):792–796. DOI: 10.1111/pace.12888.
19. Ozaki N., Nakamura Y., Suzuki T., Yoshimoto J., Toyohara K., Fukuhara H. et al. Safety and efficacy of radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmia in children weighing less than 10 kg. *Pediatr. Cardiol.* 2018;39(2):384–389. DOI: 10.1007/s00246-017-1766-7.
20. Telishevska M., Hebe J., Paul T., Nürnberg J.H., Krause U., Gebauer R. et al. Catheter ablation in asymptomatic pediatric patients with ventricular preexcitation: results from the multicenter “CASPED” study. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;108:683–690. DOI: 10.1007/s00392-018-1397-x.

References

- Kubus P., Vit P., Gebauer R.A., Zaoral L., Peichl P., Fiala M. et al. Long-term results of paediatric radiofrequency catheter ablation: A population-based study. *Eurpace.* 2014;16(12):1808–1813. DOI: 10.1093/europace/euu087.
- Svintsova L.I., Kovalev I.A., Krivolapov S.N., Brazovskaya N.G., Usenkov S.Yu. Clinical and hemodynamic interrelations of arrhythmia course in children aged from 0 to 7 years. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;19(12):31–37 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-31-37.
- Dechert B.E., Dick M., Bradley D.J., LaPage M.J. Variation in pediatric post-ablation care: A survey of the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES). *Pediatr. Cardiol.* 2017;38:1257–1261. DOI: 10.1007/s00246-017-1654-1.
- Saul P.J., Kanter R.J., Writing Committee, Abrams D., Asirvatham S., Bar-Cohen Y. et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: developed in partnership with the pediatric and congenital electrophysiology society (PACES) and the heart rhythm society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Heart Rhythm.* 2016;13(6):e251–289. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.009.
- Martsinkevich G.I., Sokolov A.A., Kovalev I.A., Murzina O.Yu., Popov S.V. Electromechanical coupling of myocardium in healthy persons and in pediatric patients with WPW syndrome. *Journal of Arrhythmology.* 2004;(35):38–44 (In Russ.).
- Saul J.P., Hulse J.E., Papagiannis J., Van Praagh R., Walsh E.P. Late enlargement of radiofrequency lesions in infant lambs: implications for ablation procedures in small children. *Circulation.* 1994;90(1):492–499. DOI: 10.1161/01.CIR.90.1.492.
- Koch J., Lucke Ch., Gebauer R., Hindricks G., Arya A. Accessory pathway ablation in childhood forming the substrate for ventricular tachycardia in adulthood. *Eur. Heart J.* 2016;37(7):609. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv260.
- Kolditz D.R., Blom N.A., Bokencamp R., Scharlij M.J. Low-energy radiofrequency catheter ablation as therapy for supraventricular tachycardia in a premature neonate. *Eur. J. Pediatr.* 2005;164:559–562.
- Svintsova L.I., Popov S.V., Kovalev I.A., Antonchenko I.V., Nikolishin A.N., Murzina O.Yu. et al. Successful radiofrequency ablation of atrial reentry tachycardia in a 2-month-old baby. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2005;5:24–28 (In Russ.).
- Khairy P., Guerra P.G., Rivard L., Tanguay J.-F., Landry E., Guertin M.-C. et al. Enlargement of catheter ablation lesions in infant hearts with cryothermal versus radiofrequency energy. An Animal Study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011;4(2):211–217. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.958082.
- Paul T., Bökenkamp R., Mahner B., Trappe H.-J. Coronary artery involvement early and late after radiofrequency current application in young pigs. *Am. Heart J.* 1997;133(4):436–440. DOI: 10.1016/S0002-8703(97)70185-6.
- Okada M., de Araujo S., de Franco M.F., de Paola A., Fenelon G. Effects of the corticosteroids in the lesions by radiofrequency on rats' thigh in different age groups. *Arg. Bras. Cardiol.* 2010;95:207–214.
- Emkanjoo Z., Mottadayan M., Givtaji N., Alasti M., Arya A., Haghjoo M. et al. Evaluation of post-radiofrequency myocardial injury by measuring cardiac troponin I levels. *Int. J. Cardiol.* 2007;117(2):173–177. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.04.066.
- Murzina O.Yu. Clinical and functional effects of radiofrequency ablation of tachycardia and arrhythmias in children. *Dis. ... Cand. Med. Sci. Tomsk;* 2005 (In Russ.).
- Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPCC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Eurpace.* 2013;15(9):1337–1382. DOI: 10.1093/europace/eut082.
- Chiu S.N., Lu C.W., Chang C.W., Chang C.-C., Lin M.-T., Lin J.-L. et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in infants and toddlers. *Circ. J.* 2009;73(9):1717–1721. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0123.
- Akdeniz C., Ergul Y., Kiplapinar N., Tuzcu V. Catheter ablation of drug resistant supraventricular tachycardia in neonates and infants. *Cardiol. J.* 2013;20(3):241–246. DOI: 10.5603/CJ.2013.0068.
- Jiang H.E., Li X.M., Li Y.H., Zhang Y., Liu H.-J. Efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation of tachyarrhythmias in 123 children under 3 years of age. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016;39(8):792–796. DOI: 10.1111/pace.12888.
- Ozaki N., Nakamura Y., Suzuki T., Yoshimoto J., Toyohara K., Fukuhara H. et al. Safety and efficacy of radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmia in children weighing less than 10 kg. *Pediatr. Cardiol.* 2018;39(2):384–389. DOI: 10.1007/s00246-017-1766-7.
- Telishevska M., Hebe J., Paul T., Nürnberg J.H., Krause U., Gebauer R. et al. Catheter ablation in asymptomatic pediatric patients with ventricular preexcitation: results from the multicenter “CASPED” study. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;108:683–690. DOI: 10.1007/s00392-018-1397-x.

Информация о вкладе авторов

Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И. разработали концепцию статьи, проанализировали и интерпретировали результаты, консультировали пациентов, проводили неинвазивные методы исследования, входящие в раздел нарушений ритма, анализировали полученные данные; участвовали в написании текста статьи.

Плотникова И.В. определила концепцию исследования, участвовала в написании текста статьи, окончательно утвердила текст для публикации.

Криволапов С.Н. проводил внутрисердечное электрофизиологическое исследование, радиочастотную абляцию, участвовал в написании текста статьи.

Картофелева Е.О. анализировала истории болезни.

Information on author contributions

Dzhaffarova O.Yu. and Svintsova L.I. developed the article concept, analyzed and interpreted the results, consulted the patients, conducted the non-invasive methods of study for the section on rhythm disturbances, analyzed obtained data, and participated in writing the manuscript.

Plotnikova I.V. developed the article concept, participated in writing the manuscript, and approved the final text for publication.

Krivilapov S.N. conducted the intracardiac electrophysiological study, radiofrequency ablation, and contributed to writing the manuscript.

Kartofelva E.O. analyzed the case histories.

Сведения об авторах

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3947-4903. E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Криволапов Сергей Николаевич, врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Картофелева Елена Олеговна, ординатор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

 **Джаффарова Ольга Юрьевна**, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Sergey N. Krivolapov, Doctor for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Elena O. Kartofeleva, Resident Physician, Department of Pediatric Faculty with Course of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.

 **Olga Yu. Dzhaifarova**, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Received June 18, 2020

Поступила 18.06.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-125-133>
УДК 616.14-073.756.8

Мультиспиральная компьютерная томография- венография в амбулаторной флебологической практике

А.А. Фокин¹, Д.А. Борсук², В.Ю. Шкаредных³, Р.А. Таурагинский^{4, 5},
А.С. Панков⁶

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64

² Клиника флебологии и лазерной хирургии ООО «Васкулаб», 454091, Российская Федерация, Челябинск, ул. Пушкина, 50

³ Областная клиническая больница № 3, 454021, Российская Федерация, Челябинск, пр. Победы, 287

⁴ Международное учреждение здравоохранения и дополнительного образования «Институт клинической медицины», 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Коммунаров, 16

⁵ Флебологический центр «Антирефлюкс», 628403, Российская Федерация, Сургут, пр. Ленина, 18

⁶ Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, 121352, Российская Федерация, Москва, ул. Старовольнская, 10

Аннотация

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) и магнитно-резонансная томография при определенных состояниях не позволяют удовлетворить наши клинические потребности в силу особенностей конкретной патологии и технических возможностей указанных методик. Цель настоящей работы: оценка потребности в мультиспиральной компьютерной томографии-венографии (СКТ-венографии), а также анализ ее диагностических возможностей при ряде состояний у первичных амбулаторных пациентов на флебологическом приеме.

Материал и методы. С января 2017 по декабрь 2019 гг. за первичной консультацией флеболога обратились 10112 пациентов. При завершении осмотра в программном обеспечении врач относил больного к одной из предложенных категорий. При анализе указанных категорий спектр заболеваний был следующим: хронические заболевания вен нижних конечностей C0S-1 по CEAP – 2167 (21,4%) пациентов; варикозное расширение вен нижних конечностей C23 по CEAP – 4460 (44,1%), C46 – 351 (3,5%); другая патология вен (посттромбофлебитический синдром, острые тромбозы, тромбофлебит, венозные мальформации) – 570 (5,6%); венозная патология – 2564 (25,4%) пациента. УЗДС вен нижних конечностей выполнялось во всех случаях.

Результаты. Потребность в СКТ-венографии возникла у 260 пациентов, что составило 2,6% от общего числа обратившихся в клинику за указанный период. Прямая методика СКТ с инъекцией контрастного препарата через периферические вены нижних конечностей применялась в 156 (60%) случаях. Серьезных осложнений, таких как острое почечное повреждение или ухудшение течения хронической почечной недостаточности, тяжелых аллергических реакций на йодсодержащий контрастный препарат, требующих лечения, проблем с местом пункции периферических вен не наблюдалось.

Выводы. 1) СКТ-венография позволяет добиться точного трехмерного изображения венозного русла, предоставляя в ряде случаев необходимую информацию для принятия решения об оптимальной лечебной тактике. 2) Потребность в СКТ-венографии может возникать у 2,6% пациентов на амбулаторном флебологическом приеме. 3) Среди нозологий, где может применяться СКТ-венография, основными являются ангиодисплазии, различные варианты посттромботических и нетромботических поражений, нестандартные случаи варикозного расширения вен, особенно его рецидива, а также некоторые варианты острых тромбозов глубоких вен. 4) УЗДС является обязательным методом определения гемодинамических показателей у всех пациентов, направленных на СКТ-венографию.

✉ Борсук Денис Александрович, e-mail: borsuk-angio@mail.ru.

Ключевые слова:	мультиспиральная компьютерная томография, венография, заболевания вен.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 25.04.2016 г.).
Для цитирования:	Фокин А.А., Борсук Д.А., Шкаредных В.Ю., Таурагинский Р.А., Панков А.С. Мультиспиральная компьютерная томография-венография в амбулаторной флебологической практике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):125–133. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-125-133 .

Multidetector spiral computed tomography–venography in outpatient phlebological practice

Alexey A. Fokin¹, Denis A. Borsuk², Victor Yu. Shkarednykh³,
Roman A. Tauraginskii^{4,5}, Alexey S. Pankov⁶

¹South-Ural State Medical University,
64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

²Clinic of Phlebology and Laser Surgery Vasculab Ltd.,
50, Pushkina str., Chelyabinsk, 454091, Russian Federation

³Chelyabinsk State Clinical Hospital No. 3,
287, Pobedi ave., Chelyabinsk, 454021, Russian Federation

⁴Education Research Institute of Clinical Medicine, Irkutsk State Medical University,
16, Kommunarov str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

⁵Phlebology Center “Antireflux”,
18, Lenin ave., Surgut, 628403, Russian Federation

⁶Clinical Hospital No. 1 of the Department for President Affairs of the Russian Federation,
10, Starovolinskaya str., Moscow, 121352, Russian Federation

Abstract

Duplex ultrasound scanning (DUS) and magnetic resonance imaging are sometimes insufficient to meet our clinical needs due to specifics of given pathology and intrinsic technical limitations of these methods. This study aims to assess the need for multispiral computed tomography–venography (CT-venography) and to evaluate its diagnostic capabilities for various disorders in primary ambulatory patients in phlebology practice.

Material and Methods. From January, 2017 to December, 2019, a total of 10,112 patients sought initial consultation of a phlebologist. Upon examination, the physician assigned patients to one of the proposed categories using dedicated software. Analysis of these categories demonstrated the following pattern of morbidity: 2,167 patients (21.4%) had chronic venous disorders of class C0S-1 (CEAP classification); 4,460 patients (44.1%) had varicose veins of class C2-3 (CEAP classification); 351 patients (3.5%) had varicose veins of class C4-6; 570 patients (5.6%) had other diseases including post-thrombotic syndrome, acute thrombosis, thrombophlebitis, and venous malformations; and 2,564 patients (25.4%) were suffering from non-venous disorders. DUS was performed in all cases.

Results. The study demonstrated that 260 patients required CT-venography constituting 2.6% of the total number of patients who came to the clinic in the indicated period. The direct venography with contrast medium injection through the peripheral veins was used in 156 cases (60%). Patients did not have any significant complications, such as acute kidney injury or worsening of chronic renal failure, severe allergic reactions to the contrast agent, or problems with the puncture site of peripheral veins.

Conclusions: 1) CT-venography allowed to achieve the accurate three-dimensional imaging of the venous system, providing, in some cases, the necessary information for finding solutions on optimal management. 2) The need for CT-venography may occur in 2.6% of patients in ambulatory phlebology practice. 3) CT-venography is useful for diagnosing angiodysplasias, post-thrombotic and non-thrombotic lesions, complicated varicose veins, especially in recurrence, and in some cases of acute deep vein thrombosis. 4) DUS is mandatory for hemodynamic assessment in all patients before CT-venography.

Keywords:	multispiral computed tomography, venography, venous diseases.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the South-Ural State Medical University (protocol No. 4 from 25.04.2016).
For citation:	Fokin A.A., Borsuk D.A., Shkarednykh V.Yu., Tauraginskii R.A., Pankov A.S. Multidetector spiral computed tomography–venography in outpatient phlebological practice. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):125–133. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-125-133 .

Введение

За последнее время ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) стало «золотым стандартом» диагностики пациентов с заболеваниями венозной системы, значительно сузив показания к традиционной рентгеноконтрастной флебографии как к методу морфофункционального обследования венозной сети [1, 2]. Наиболее важными преимуществами УЗДС являются его неинвазивность, возможность получить как анатомические, так и гемодинамические данные, а также широкая доступность в кабинетах амбулаторного приема.

В то же время при определенных состояниях УЗДС не позволяет удовлетворить наши клинические потребности в силу особенностей конкретной патологии и технических возможностей указанного метода. Со стороны нижних конечностей причиной могут стать избыточная подкожно-жировая клетчатка, кожные изменения, липодерматосклероз, язвенные расстройства, отечный синдром, многоуровневый характер патологии. Со стороны живота и таза чаще это вызвано ожирением, пневматизацией петель кишечника, сложной или измененной анатомией, особенно у пациентов с хронической обструкцией глубоких вен. Кроме того, УЗДС вен таза и брюшной полости является оператор-зависимым методом и требует большого опыта.

Вышеупомянутые ограничения могут вызывать определенные трудности при принятии решений о выборе наиболее предпочтительной тактики лечения у некоторых категорий пациентов на амбулаторном приеме. В таких случаях мультиспиральная компьютерная томография-венография (СКТ-венография), являясь также амбулаторной методикой, не требующей госпитализации, позволяет в короткие сроки добиться хорошей, высокого разрешения, трехмерной объемной визуализации анатомии венозной системы живота, таза и нижних конечностей, а также окружающих их тканей [3–6]. Точная локация поражения и понимание анатомических соотношений расширяют возможности лечения подобных пациентов. СКТ-венография может определить причину обструкции, будь то стеноз, компрессия, окклюзия или атрезия одного или нескольких венозных сегментов, дать понимание анатомических соотношений, определить точный ход глубоких и перфорантных вен, коллатерального русла, а также характер и распространение пороков развития сосудистой системы [7].

Учитывая отсутствие гемодинамических данных, первичная оценка показателей кровотока с помощью УЗДС является обязательной во всех случаях. Кроме того, у части пациентов для этих целей в последующем может

потребоваться и традиционная рентгеноконтрастная флебография.

Сегодня для анализа состояния глубокой венозной системы в основном применяется непрямая СКТ-венография путем инъекции контрастного препарата через кубитальную вену [7]. Однако прямая СКТ-венография с инъекцией разведенного препарата через дистальные вены нижней конечности может обеспечить лучшее заполнение венозного русла, предоставляя, соответственно, лучшее качество изображений [4, 7].

Несмотря на то, что СКТ-венография, и в частности, ее прямая модификация, применяется еще с конца прошлого века [8, 9], место ее в современной клинической практике до конца не определено. Некоторые авторы прибегают к ней в 15% случаев [7], другие же не знакомы с методом и/или не используют его совсем ввиду слабой информированности либо отсутствия опыта.

Цель настоящей работы: оценка потребности в СКТ-венографии, а также анализ ее диагностических возможностей при ряде состояний у первичных пациентов, явившихся на консультацию в плановом порядке в клинику амбулаторной флебологии.

Материал и методы

За период с января 2017 по декабрь 2019 г. в клинику амбулаторной флебологии за первичной консультацией обратились 10112 пациентов. При завершении осмотра в программном обеспечении врач относил больного к одной из предложенных категорий. При анализе указанных категорий спектр заболеваний был следующим: хронические заболевания вен нижних конечностей C0S-1 по CEAP – 2167 (21,4%) пациентов; варикозное расширение вен нижних конечностей C2-3 по CEAP – 4460 (44,1%), C4-6 – 351 (3,5%); другая патология вен (посттромбофлебитический синдром, острые тромбозы, тромбофлебит, венозные мальформации) – 570 (5,6%); невенозная патология – 2564 (25,4%) пациента. УЗДС вен нижних конечностей выполнялось во всех случаях.

Тем пациентам, кому была показана СКТ-венография, исследование выполняли на 16-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе General Electric Bright Speed. В качестве контрастного вещества использовали Ультравист 300. Изображения были получены в положении пациента лежа на спине. При непрямой методике контрастный препарат вводили стандартно через кубитальную вену, скорость введения – 3,5 мл/с, объем – 1 мл/кг, начало сканирования – через 80 с.

При прямой СКТ-венографии препарат в большинстве случаев вводили через пункцию подкожной вены

тыла стопы, а при необходимости визуализировать анатомию живота или таза введение осуществляли с двух ног одновременно. У тех пациентов, у кого периферическая пункция была затруднена по причине отека или отсутствия подходящих вен, пунктировали доступные вены выше или переходили на непрямую методику. С целью лучшего контрастирования периферических вен

за счет устранения их компрессии окружающими тканями из точек контакта со столом оставляли только затылок, лопатки, ягодицы и пятки. Турникет не применяли. Протокол прямой венографии представлен в таблице 1. После завершения исследования снимки в формате DICOM направляли хирургу посредством сети Интернет.

Таблица 1. Протокол прямой мультиспиральной компьютерной томографии-венографии

Table 1. Multislice and multidetector spiral computed tomography protocols

Протокол Protocol	Параметры Acquisition	Реконструкция Reconstruction	Обработка Postprocessing	Контрастное усиление Contrast injection
16-срезовый томограф со скоростью 600 срезов за 25 с 16-slice multidetector spiral computed tomography with 600 slices per 25 s	Напряжение (киловольтаж) – 120 кВ, сила тока – 150 мАс, размерность 16 x 1,5 мм на поле 512, поле сканирования 380 мм 120 kV, 150 mAs, slice collima- tion 16 x 1.5 mm, field 512, FOV 380 mm	Ширина 2 мм, толщина 1,5 мм. Фильтр В30, матрица 512 x 512, увеличение 1,7 Slice width 2 mm, increment 1.5 mm, filter B30, matrix 512 x 512, zoom factor 1.7	Компьютерная программа для просмотра OSIRIX OSIRIX program	Автоматический шприц-инъектор. Разведение 20 мл контраста на 180 мл 0,9% NaCl. Скорость введения 3 мл/с, начало сканирования через 30 с Automatic injector system. 20 mL of con- trast to 180 mL of 0.9% NaCl. Rate 3 mL/s starting 30 s before acquisition

Результаты и обсуждение

Потребность в СКТ-венографии возникла у 260 пациентов, что составило 2,6% от общего числа обратившихся в клинику амбулаторной флебологии за указанный период. Прямая методика применялась в 156 (60%) случаях. Мы не наблюдали каких-либо серьезных осложнений, таких как острое почечное повреждение или ухудшение течения хронической почечной недостаточности, тяжелых аллергических реакций на йодсодержащий контрастный препарат, требующих лечения, проблем с местом пункции периферических вен.

Ниже перечислены основные состояния, при которых СКТ-венография способствовала выбору тактики дальнейшего лечения или была единственным инструментальным методом для постановки точного диагноза. Представлен анализ ее диагностических возможностей. Во всех этих случаях УЗДС не предоставляло всей необходимой информации.

Ангиодисплазии

Из-за сложной анатомии и необходимости иметь полноценное понимание строения венозной, а в некоторых случаях и артериальной систем, СКТ-венография может предоставить ценную информацию у многих пациентов с пороками развития сосудов. При обследовании можно измерить длину и толщину конечности, а также получить данные о состоянии мягких тканей и костно-суставном аппарате. Кроме того, у большинства больных с гипоплазией или аплазией глубоких вен развиваются коллатеральные сосуды, устранение которых может ухудшить течение заболевания (рис. 1).

Стоит также помнить, что одним из основных ограничений прямой СКТ-венографии является то, что вводимый контрастный препарат следует по пути наименьшего сопротивления, в результате чего можно получить неполное заполнение венозного русла. У пациентов с ангиодисплазиями это особенно актуально. В то же время, несмотря на имеющиеся возможности комбинации прямой и непрямой методик, пункции непосредственно целевых вен и ряда других технических приемов, зача-

стую просмотр снимков даже в нативном режиме позволяет получить представление о распространенности процесса, и, несмотря на отсутствие полноценного контрастирования, в большинстве случаев возможно оценить анатомию и проходимость глубоких вен, что может быть принципиально важным при выборе метода лечения (рис. 2).



Рис. 1. Результаты СКТ-венографии у пациентки с синдромом Клиппеля – Тренонэ. Аплазия задних большеберцовых вен (указана стрелкой)

Fig. 1. Computed tomography-venography of a patient with Klippel – Treunaunay syndrome. Aplasia of the posterior tibial veins (red arrow)

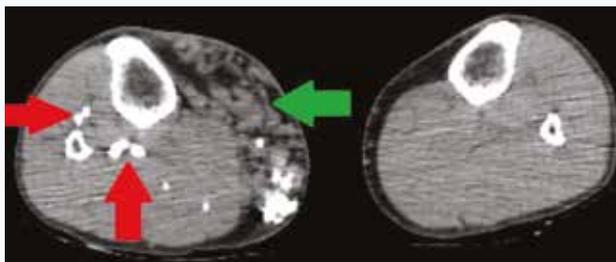


Рис. 2. Венозная мальформация. Увеличение объема правой нижней конечности. В частично нативном режиме видны ангиоматозные ткани (зеленая стрелка). Красными стрелками указаны проходимые глубокие вены

Fig. 2. Venous malformation. The volume of right lower limb is increased. The angiomatous tissues are visible in native mode (green arrow). Red arrows indicate intact deep veins

Посттромботические поражения

Несмотря на то, что хирургическое лечение посттромботической патологии глубоких вен в большинстве случаев осуществляется в условиях стационара, первично пациенты с хроническими формами обструкций обращаются к флебологу амбулаторного звена. Более того, первичная диагностика, принятие решения о необходимой тактике лечения у данной категории больных, их дальнейшее наблюдение и сопровождение также осуществляются амбулаторными специалистами.

В тех случаях, когда имелись признаки поражения илиокавального и/или илиофemorального сегмента, практически всегда УЗДС дополнялось СКТ-венографией (рис. 3, 4). Кроме того, что компьютерная венография способна создавать 3D-изображения высокого разрешения вен живота, таза и нижних конечностей, она также визуализирует окружающие структуры, помогая планировать тактику у пациентов с сопутствующей экстравазальной компрессией.



Рис. 3. Посттромботическая окклюзия подвздошных вен справа с формированием надлобкового перетока

Fig. 3. Post-thrombotic occlusion of the right iliac veins with the suprapubic collateral formation

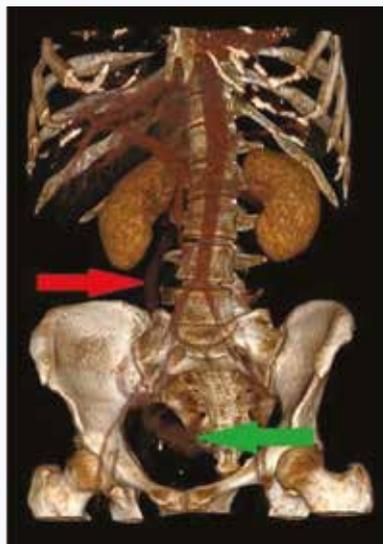


Рис. 4. Посттромботическая обструкция нижней полой вены со вторичным расширением гонадной вены справа (указана красной стрелкой) и формированием расширенного венозного сплетения в малом тазу (зеленая стрелка)

Fig. 4. Post-thrombotic obstruction of the inferior vena cava with the secondary dilatation of right gonadal vein (red arrow) and the formation of dilated venous plexus in the pelvis (green arrow)

При посттромботических поражениях вен ниже паховой складки прямая модификация СКТ-венографии также может помочь как при планировании вмешательств на глубоких сосудах, так и при решении вопроса о необходимости ликвидации вторичных варикозных вен на фоне изменений в глубокой системе, которые у части пациентов выполняют функцию принципиально важных путей оттока, не требующих устранения (рис. 5).

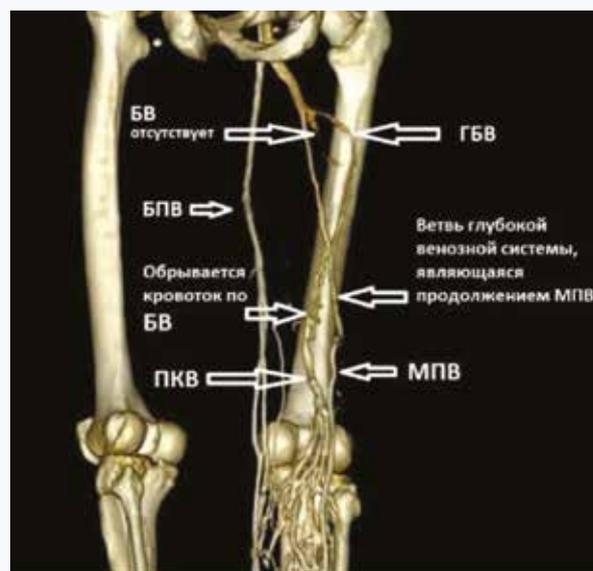


Рис. 5. Посттромботическая окклюзия бедренной вены справа. Большая подкожная вена с кратковременным рефлюксом выполняет роль пути оттока

Fig. 5. Post-thrombotic right femoral vein occlusion. Great saphenous vein with short-term reflux is an outflow way

Кроме визуализации живота, таза и нижних конечностей СКТ-венография может также способствовать диагностике посттромботических поражений вен верхних конечностей.

Нетромботические поражения

За последнее время спектр внимания специалистов, занимающихся венозной патологией, расширился от традиционных тромбозов и рефлюкса до различных вариантов компрессионных синдромов. В тех случаях, когда в нашей выборке имелись клинические признаки экстравазальной компрессии илиофemorального и/или илиокавального сегмента с или без регистрации монофазного кровотока по общей бедренной вене, компьютерная томография помогала получить необходимую информацию о состоянии целевых вен и окружающих тканей живота и таза (рис. 6).

При наличии расширенных вен нижних конечностей, начинающихся от вен таза, СКТ-венография выполнялась только в том случае, если имелась клиника синдрома тазового венозного полнокровия либо при рецидиве варикозной болезни с повторным входом рефлюкса через упомянутые вены.



Рис. 6. Результаты прямой СКТ-венографии у пациентки с синдромом Мей – Тернера. Отмечается компрессия нижней полой и левой подвздошной вен подвздошными артериями (указана стрелкой)
Fig. 6. Direct computed tomography-venography of a patient with May – Thurner syndrome. Compression of the inferior vena cava and left iliac veins with the iliac arteries (red arrow)

Варикозное расширение вен

Благодаря хорошей визуализации, СКТ-венография в ряде случаев может помочь избежать тактических ошибок в хирургии варикозной болезни за счет более точного составления плана вмешательства на подкожных и перфорантных венах. Соответственно, это может не только способствовать уменьшению частоты рецидивов, но и обеспечить более быстрое возвращение к нормальной деятельности, а также улучшить планируемый эстетический результат. Во всех случаях предварительное УЗДС с оценкой показателей гемодинамики является обязательным.

В нашей выборке основными причинами направления на СКТ-венографию пациентов с варикозной болезнью были: рецидив после ранее выполненных открытых операций с выраженной неоваскуляризацией паховой области, либо после неоднократных вмешательств в зоне подколенной ямки (рис. 7, 8), либо расширение вен нижних конечностей, повторно берущих начало из точек выхода тазовых вен; нетипичные и сложные случаи первичной

варикозной болезни; необходимость более точной оценки глубоких вен у пациентов с началом рефлюкса через перфоранты голени.



Рис. 7. Внешний вид конечности с рецидивом варикозной болезни после двух вмешательств в зоне подколенной ямки. Предыдущие доступы указаны стрелками
Fig. 7. Varicose veins recurrence after two interventions in the popliteal fossa. Previous approaches are indicated by arrows



Рис. 8. Результаты СКТ-венографии. Проходимая нестенозированная подколенная вена указана красной стрелкой. Недостаточно контрастированные варикозные вены, берущие начало от перфоранта подколенной области, хорошо видны в нативном режиме (зеленая стрелка)
Fig. 8. Computed tomography-venography. Non-stenotic popliteal vein (red arrow). Insufficiently contrasted varicose veins from the popliteal perforator are clearly visible in the native mode (green arrow)

Острые тромбозы глубоких вен

Несмотря на имеющиеся сообщения о пользе СКТ-диагностики острых тромбозов глубоких вен [7, 10], данная методика применялась в нашем учреждении только при поражении илиофemorального и/или илиокавального сегментов. В то же время периодически возникали случаи, когда СКТ-венография помогала в выборе тактики лечения у пациентов с более редкими вариантами венозных тромбоэмболических осложнений (рис. 9).



Рис. 9. Результаты СКТ-венографии у пациента с термоиндуцированным тромбозом после эндовенозной лазерной коагуляции большой подкожной вены. Дистальная часть тромба распространяется выше паховой связки (указана стрелкой) и недоступна для ультразвуковой визуализации
 Fig. 9. Computed tomography-venography in a patient with heat-induced thrombosis after endovenous laser ablation of the great saphenous vein. The distal part of the thrombus extends above the inguinal ligament (red arrow) and is not available for ultrasound examination

Несмотря на хорошую визуализацию, основным недостатком СКТ-венографии является отсутствие количественных данных о состоянии гемодинамики, а также возможность ее выполнения на абсолютном большинстве томографов только в положении пациента лежа на спине. Лучевая нагрузка и аллергические реакции на йод в анамнезе также являются недостатками и ограничениями обсуждаемой методики.

Кроме того, принципиально помнить и о возможности отсутствия контрастирования в ряде случаев проходимых вен, что требует дифференциальной диагностики с тромботическим процессом. Не говоря о врожденных агенезиях и гипоплазиях, это может быть связано, в том числе, и с задержкой контраста состоятельными клапанами, а также с компрессией здоровых вен мышцами голени, недостаточно лишенными контакта со столом томографа.

Отсутствие контрастирования возможно, в том числе, и в высоко расположенных варикозных венах. В случае их недостаточного заполнения после стандартной периферической инъекции хорошую визуализацию можно получить путем прямого введения контраста через вены бедра или промежности, особенно при необходимости оценки венозной системы таза.

Обобщая сказанное, необходимо помнить, что 3D-реконструкции не предоставляют полностью самостоятельной и надежной информации. Кроме применения упомянутых технических приемов для улучшения визуализации, а также возможности комбинации прямой и непрямой методик [11], соотношение с клиникой, данными УЗДС, а также просмотр и оценка снимков в нативном режиме являются обязательными у всех пациентов с патологией венозной системы.

Отдельно стоит сказать о проблеме периферической пункции вен стопы при проведении прямой СКТ-венографии, особенно в случае отека нижних конечностей. Такая ситуация возникает до 5% случаев и, как правило, решается более высокой инъекцией либо переходом на непрямую методику, являющуюся более стандартизированной

и простой в выполнении, однако предоставляющую менее контрастную визуализацию венозного русла.

Следует отметить, что за последнее время обструкции илиофemorального и/или илиокавального сегментов были идентифицированы как важная составляющая прогрессирования клинической картины хронической венозной недостаточности, а их качественная визуализация расширила возможности лечения за счет интервенционных методик реканализации и стентирования [4, 12, 13]. В нашей выборке в тех случаях, когда имелись клинические признаки поражения вен выше паховой складки с или без регистрации косвенных ультразвуковых признаков при оценке кровотока по общей бедренной вене, таких как монофазный кровоток и/или выраженная асимметрия гемодинамических показателей на контрлатеральной конечности, СКТ-венография предоставляла необходимую информацию для принятия дальнейших решений по выбору оптимальной лечебной тактики. Особенно это касается пациентов с С4б клиническими классами по СЕАР или с быстрым рецидивом после адекватного лечения варикозного расширения вен нижних конечностей.

В результате СКТ-венографии можно визуализировать стеноз, окклюзию, атрезию, гипоплазию, реканализацию, коллатерализацию и внешнюю компрессию вен живота и таза, а также косвенно оценить состояние путей притока по бедренным венам у пациентов с посттромботическим синдромом, что может способствовать выбору между изолированным интервенционным лечением и гибридной процедурой в сочетании с открытой эндофлебэктомией [14]. При этом интерпретация полученных данных всегда должна подвергаться комплексной оценке с учетом, в первую очередь, клинической картины заболевания. В то же время стоит отметить, что магнитно-резонансная томография предоставляет лучшую визуализацию внутрисосудистых структур – посттромботических трабекул, синехий и т. п., однако требует существенно больше времени и имеет более сложную техническую воспроизводимость.

Говоря об ангиодисплазиях, нужно отметить, что в нашей выборке мы выполняли СКТ-венографию всем пациентам с синдромом Клиппеля – Тренонэ, а также по потребностям при ряде других пороках развития сосудов. Несмотря на существующие споры о выборе прямой или непрямой модификации, методика помогает оценить строение венозной и, при необходимости, артериальной систем, получить данные о состоянии окружающих тканей и распространенности патологического процесса, а также измерить длину и толщину конечности, что позволяет рекомендовать проведение СКТ-венографии у данной категории больных [15–17].

Благодаря возможности визуализации окружающих структур, компьютерная томография помогает диагностировать различные варианты нетромботических поражений и компрессионных синдромов, а также расширение гонадных вен и сплетений малого таза у пациентов с синдромом тазового венозного полнокровия [3, 5]. Это особенно удобно для хирурга амбулаторного звена, так как позволяет без госпитализации и в кратчайшие сроки получить необходимую информацию для принятия тактического решения и последующего направления пациента, в случае необходимости, на открытое хирургическое либо интервенционное лечение. В то же время необходимо отметить, что у пациентов с синдромом Щелкунчика как с классическим передним, с компрессией левой почечной

вены между аортой и верхней брыжеечной артерией, так и с задним, с расположением левой почечной вены позади аорты, СКТ-венография может предоставить хорошую визуализацию и быть полезной в понимании анатомии. Однако прямая селективная рентгеноконтрастная ангиография является более надежной методикой, позволяющей измерить градиент давления между нижней полостью и почечной венами.

Кроме выявления компрессионных синдромов выше паховой складки, прямая СКТ-венография может быть также эффективна в отношении диагностики экстравазальной компрессии вен нижних конечностей, например, при обструктивном синдроме Гунтера канала или компрессии подколенной вены окружающими тканями [7, 18, 19].

Наша практика показала, что компьютерная томография может быть целесообразна у части пациентов с варикозной болезнью, особенно в ряде случаев рецидива заболевания, а также при редких вариантах входа рефлюкса в подкожные вены, как, например, через перфоранты голени во время мышечной диастолы, когда физиология патологического кровотока не может быть полноценно объяснена, и необходима дополнительная методика визуализации и комплексной оценки состояния венозной системы нижних конечностей [6, 13, 20].

Возвращаясь к проблеме острых тромбозов глубоких вен, нужно сказать, что несмотря на имеющиеся данные о возможности применения СКТ-венографии у этой категории больных, в том числе комбинации прямой и непрямой методик, учитывая риски ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в нашем учреждении данное исследование в основном выполнялось только у

пациентов с поражением илюофemorального и/или илюокавального сегментов [7, 10, 11, 21].

Таким образом, СКТ-венография является достаточно безопасным методом, который расширяет возможности диагностики заболеваний венозной системы и, соответственно, может способствовать выбору оптимальной лечебной тактики приблизительно у 2,6% пациентов, обращающихся в клинику амбулаторной флебологии. Благодаря прямой и непрямой модификациям, а также их комбинации расширяется возможность качественной визуализации целевых вен, а передача полученных изображений из отделения лучевой диагностики непосредственно хирургу на первичный прием через Интернет или локальную сеть помогает ускорить и упростить процесс принятия решений в отношении сложных пациентов с венозной патологией.

Выводы

1) СКТ-венография позволяет добиться точного трехмерного изображения венозного русла, предоставляя в ряде случаев необходимую информацию для принятия решения об оптимальной лечебной тактике.

2) Потребность в СКТ-венографии может возникать у 2,6% пациентов на амбулаторном флебологическом приеме.

3) Среди нозологий, где может применяться СКТ-венография, основными являются ангиодисплазии, различные варианты посттромботических и нетромботических поражений, нестандартные случаи варикозного расширения вен, особенно его рецидива, а также некоторые варианты острых тромбозов глубоких вен.

4) УЗДС является обязательным методом определения гемодинамических показателей у всех пациентов, направленных на СКТ-венографию.

Литература / References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Phlebologia. Journal of Venous Disorders*. 2018;12(3):146–240 (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo20187031146.
2. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S. et al. Management of chronic venous disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015;49(6):678–737. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
3. Lamba R., Tanner D.T., Sekhon S., McGahan J.P., Corwin M.T., Lall C.G. Multidetector CT of vascular compression syndromes in the abdomen and pelvis. *Radiographics*. 2014;34(1):93–115. DOI: 10.1148/rgr.341125010.
4. Gaweesh A.S., Kayed M.H., Gaweesh T.Y., Shalhoub J., Davies A.H., Khamis H.M. Underlying deep venous abnormalities in patients with unilateral chronic venous disease. *Phlebology*. 2013;28(8):426–431. DOI: 10.1258/phleb.2012.012028.
5. Liu P., Peng J., Zheng L., Lu H., Yu W., Jiang X. et al. Application of computed tomography venography in the diagnosis and severity assessment of iliac vein compression syndrome: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e12002. DOI: 10.1097/MD.00000000000012002.
6. Kim R., Lee W., Park E.A., Yoo J.Y., Chung J.W. Anatomic variations of lower extremity venous system in varicose vein patients: demonstration by three-dimensional CT venography. *Acta Radiol.* 2017;58(5):542–549. DOI: 10.1177/0284185116665420.
7. Uhl J.F. Three-dimensional modelling of the venous system by direct multislice helical computed tomography venography: Technique, indications and results. *Phlebology*. 2012;27(6):270–288. DOI: 10.1258/phleb.2012.012J07.
8. Stehling M.K., Rosen M.P., Weintraub J., Kim D., Raptopoulos V. Spiral CT venography of the lower extremity. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1994;163(2):451–453.
9. Baldt M.M., Zontsich T., Stümpflen A., Fleischmann D., Schneider B., Minar E. et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology*. 1996;200(2):423–428. DOI: 10.1148/radiology.200.2.8685336.
10. Karande G.Y., Hedgire S.S., Sanchez Y., Baliyan V., Mishra V., Ganguli S. et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2016;6(6):493–507. DOI: 10.21037/cdt.2016.12.06.
11. Shi W.Y., Wang L.W., Wang S.J., Yin X.D., Gu J.P. Combined direct and indirect CT venography (Combined CTV) in detecting lower extremity deep vein thrombosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3010. DOI: 10.1097/MD.0000000000003010.
12. Coelho A., O'Sullivan G. Evaluation of incidence and clinical significance of obturator hook sign as a marker of chronic iliofemorale venous outflow obstruction in computed tomography venography. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020;8(2):237–243. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.07.011.
13. Lee B.B., Nicolaidis A.N., Myers K., Meissner M., Kalodiki E., Allegra C. et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2016;35(3):236–352.
14. Coelho A., O'Sullivan G. Usefulness of direct computed tomography venography in predicting inflow for venous reconstruction in chronic post-thrombotic syndrome. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2019;42(5):677–684. DOI: 10.1007/s00270-019-02161-5.
15. Mavili E., Ozturk M., Akcali Y., Donmez H., Yikilmaz A., Tokmak T.T. et al. Direct CT venography for evaluation of the lower extremity venous anomalies of Klippel–Trenaunay Syndrome. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009;192(6):311–316. DOI: 10.2214/AJR.08.1151.
16. Bastarrika G., Redondo P. Indirect MR venography for evaluation and therapy planning of patients with Klippel – Trenaunay Syndrome. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010;194(2):244–245. DOI: 10.2214/AJR.09.3417.
17. Bastarrika G., Redondo P., Sierra A., Cano D., Martínez-Cuesta A., López-Gutiérrez J.C. et al. New techniques for the evaluation and ther-

- apeutic planning of patients with Klippel – Trénaunay Syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56(2):242–249. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.08.057.
18. Park E.A., Chung J.W., Lee W., Yin Y.H., Ha J., Kim S.J. et al. Three-dimensional evaluation of the anatomic variations of the femoral vein and popliteal vein in relation to the accompanying artery by using CT venography. *Korean J. Radiol.* 2011;12(3):327–340. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.3.327.
 19. Harris R.W., Andros G., Dulawa L.B., Oblath R.W., Horowitz R. Iliofemoral venous obstruction without thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 1987;6(6):594–599.
 20. Sato K., Orihashi K., Takahashi S., Takasaki T., Kurosaki T., Imai K. et al. Three-dimensional CT venography: A diagnostic modality for the pre-operative assessment of patients with varicose veins. *Ann. Vasc. Dis.* 2011;4(3):229–234. DOI: 10.3400/avd.oa.11.00021.
 21. Krishan S., Panditaratne N., Verma R., Robertson R. Incremental Value of CT Venography Combined with Pulmonary CT Angiography for the Detection of Thromboembolic Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Roentgenol.* 2011;196(5):1065–1072. DOI: 10.2214/AJR.10.4745.

Информация о вкладе авторов

Фокин А.А., Борсук Д.А., Таурагинский Р.А. предложили концепцию публикации.

Борсук Д.А., Шкаредных В.Ю., Таурагинский Р.А., Панков А.С. организовали сбор данных.

Фокин А.А., Борсук Д.А., Шкаредных В.Ю., Таурагинский Р.А., Панков А.С. участвовали в обсуждении результатов.

Борсук Д.А., Таурагинский Р.А. сформировали выборку пациентов.

Шкаредных В.Ю., Таурагинский Р.А. выполняли СКТ-венографии.

Борсук Д.А., Шкаредных В.Ю., Таурагинский Р.А., Панков А.С. анализировали и интерпретировали полученные данные.

Борсук Д.А. написал первую версию рукописи.

Фокин А.А. внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Fokin A.A., Borsuk D.A., and Tauraginskii R.A. proposed the concept of publication.

Borsuk D.A., Shkarednykh V.Yu., Tauraginskii R.A., and Pankov A.S. organized data collection.

Fokin A.A., Borsuk D.A., Shkarednykh V.Yu., Tauraginskii R.A., and Pankov A.S. contributed to the discussion of results.

Borsuk D.A. and Tauraginskii R.A. formed a sample of patients.

Shkarednykh V.Yu. and Tauraginskii R.A. performed CT-venography.

Borsuk D.A., Shkarednykh V.Yu., Tauraginskii R.A., and Pankov A.S. analyzed and interpreted data.

Borsuk D.A. wrote the first version of the manuscript.

Fokin A.A. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and to be responsible for all aspects of the work ensuring their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Фокин Алексей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5411-6437.

E-mail: alanfokin@yandex.ru.

Борсук Денис Александрович, канд. мед. наук, главный врач клиники флебологии и лазерной хирургии ООО «Васкулаб». ORCID 0000-0003-1455-9916.

E-mail: borsuk-angio@mail.ru.

Шкаредных Виктор Юрьевич, заведующий отделением лучевой диагностики, Областная клиническая больница № 3. ORCID 0000-0003-3580-5469.

E-mail: shkarednyhv@mail.ru.

Таурагинский Роман Александрович, научный сотрудник, Международное учреждение здравоохранения и дополнительного образования «Институт клинической медицины»; врач сердечно-сосудистый хирург, Флебологический центр «Антирефлюкс». ORCID 0000-0003-2951-5713.

E-mail: rtaureg@mail.ru.

Панков Алексей Сергеевич, канд. мед. наук, рентгенохирург, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ. ORCID 0000-0001-8616-0678.

E-mail: pancaver2004@mail.ru.

 **Борсук Денис Александрович**, e-mail: borsuk-angio@mail.ru.

Information about the authors

Alexey A. Fokin, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Surgery of Postgraduate Institute, South-Ural State Medical University. ORCID 0000-0001-5411-6437.

E-mail: alanfokin@yandex.ru.

Denis A. Borsuk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinic of Phlebology and Laser Surgery Vasculab Ltd. ORCID 0000-0003-1455-9916.

E-mail: borsuk-angio@mail.ru.

Victor Yu. Shkarednykh, Head of the Department of diagnostic radiology, Chelyabinsk State Clinical Hospital No. 3. ORCID 0000-0003-3580-5469.

E-mail: shkarednyhv@mail.ru.

Roman A. Tauraginskii, Researcher at the International Institution of Health and Further Education «Institute of Clinical Medicine», cardiovascular surgeon, Phlebology Center «Antireflux». ORCID 0000-0003-2951-5713.

E-mail: rtaureg@mail.ru.

Alexey S. Pankov, Cand. Sci. (Med.), Interventional angiologist of Department of interventional cardiology and angiology, Clinical Hospital No. 1 of the Department for President Affairs of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8616-0678.

E-mail: pancaver2004@mail.ru.

 **Denis A. Borsuk**, e-mail: borsuk-angio@mail.ru.

Received March 27, 2020

Поступила 27.03.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-134-140>

УДК 616.1-07-053.2(470.324)

Анализ заболеваемости детского населения Воронежа болезнями системы кровообращения

Н.М. Колягина¹, Т.А. Бережнова¹, О.В. Клепиков², Я.В. Кулинцова¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации,

394036, Российская Федерация, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Воронежский государственный университет инженерных технологий,

394036, Российская Федерация, Воронеж, пр. Революции, 19

Аннотация

Цель: провести территориальное сравнение уровней заболеваемости детского населения отдельными болезнями системы кровообращения (БСК) на территории Воронежа.

Материал и методы. Оценка уровня заболеваемости детского населения по отдельным внутригородским зонам была проведена с использованием дифференцированного подхода. Такая тактика была выбрана с учетом исторических предпосылок, так как высокая доля населения (75,8% от общей численности по городскому округу Воронежа) прикреплены к той или иной поликлинике по территориальному принципу. Из них 11 детских поликлиник Воронежа обслуживают свыше 160 тыс. детей в возрасте до 14 лет (около 79% детей, проживающих на территории городского округа Воронежа) и обеспечивают население медицинской помощью по территориальному принципу. Ранжирование показателей выполнено по специально разработанной в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко компьютерной программе. По результатам этого анализа определены территории риска по уровню и динамике заболеваемости детского населения.

Результаты. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в детской возрастной категории в разрезе рассматриваемой структуры общей заболеваемости по Воронежу не входят в пятерку лидирующих классов болезней и занимают 8–9-е ранговые места. Установлено, что по отношению к последнему году анализируемого периода отмечается рост заболеваемости взрослого населения Воронежа БСК: темпы прироста по числу случаев обращений за медицинской помощью составили 14,65%; с диагнозом, установленным впервые в жизни, – 14,05%. Средний многолетний уровень болезней сердечно-сосудистой системы по городскому округу Воронежа составляет для детского населения $24,79 \pm 1,40$ случаев на 1000 детей до 14 лет.

Заключение. Выявленные отличия показателей заболеваемости по отдельным внутригородским территориям обслуживания детских поликлиник могут быть объяснены различными факторами, к числу которых относятся структура возрастного состава населения той или иной территории, укомплектованность кадрами медицинской организации, в том числе наличием или отсутствием детского кардиолога. Знание информации о заболеваемости детского населения на отдельных внутригородских территориях позволяет аргументированно оптимизировать ресурсы городской системы здравоохранения для улучшения доступности и повышения качества оказания медицинской помощи населению с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на догоспитальном этапе.

Ключевые слова:	болезни системы кровообращения, детское население, заболеваемость, детская поликлиника, медицинская помощь.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Клепиков О.В., Кулинцова Я.В. Анализ заболеваемости детского населения Воронежа болезнями системы кровообращения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):134–140. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-134-140 .

✉ Кулинцова Яна Викторовна, e-mail: kulintsova@mail.ru.

Analysis of cardiovascular morbidity in the pediatric population of the city of Voronezh

Nataliya M. Kolyagina¹, Tatyana A. Berezhnova¹, Oleg V. Klepikov²,
Yana V. Kulintsova¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

² Voronezh State University of Engineering Technologies,
19, Revolutsii Prospect, Voronezh, 394036, Russian Federation

Abstract

Aim: To perform a territorial comparison of the incidence rates of certain cardiovascular diseases (CVD) in the pediatric population of the city of Voronezh.

Material and Methods. The morbidity rates in the pediatric population over certain inner-city zones were assessed using a differentiated approach. This tactic was chosen taking into account historical background as a high percentage of the population (75.8% of the total population in the city district of Voronezh) was registered at particular clinics based on a territorial logic. Of these, 11 pediatric clinics in Voronezh provided care for over 160,000 children under the age of 14 years (about 79% of children residing in the city district of Voronezh) on a territorial basis. The ranking of indicators was performed using a specially designed software developed at the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. The territories at risk were identified based on the results of this analysis by the level and dynamics of morbidity in the pediatric population.

Results. Cardiovascular diseases were below the top five leading disease classes and were ranked 8–9 in children in the context of overall morbidity structure in the city of Voronezh. The study showed that the incidence of cardiovascular diseases increased in the adult population of Voronezh relative to the value for the same period analyzed last year: the growth rate in the number of medical care encounters was 14.65% with 14.05% of diagnoses established for the first time in life. The average long-term level of cardiovascular mortality in the Voronezh city district was 24.79 ± 1.40 cases per 1,000 children under 14 years of age.

Conclusion. The differences, found in the morbidity rates from the individual intra-city territories provided with pediatric polyclinics, can be explained by the various factors such as the age structure of the population residing in a particular region and human resources of a medical organization including the availability of a pediatric cardiologist. Knowledge of information regarding pediatric disease incidence in certain inner-city territories allowed us to rationally optimize the resources of the urban health system to improve the availability and quality of medical care to the population, particularly the young segments, suffering from cardiovascular diseases at the pre-hospital stage.

Keywords:	cardiovascular diseases, pediatric population, morbidity, pediatric polyclinic, medical care.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kolyagina N.M., Berezhnova T.A., Klepikov O.V., Kulintsova Y.V. Analysis of cardiovascular morbidity in the pediatric population of the city of Voronezh. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):134–140. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-134-140 .

Введение

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, стоящих перед мировым сообществом на протяжении многих десятилетий, являются болезни системы кровообращения (БСК) [1, 2].

Этиология и патогенез БСК сложны, многоступенчаты и, естественно, разные для каждой отдельной болезни, они продолжают занимать 1-е место в структуре причин смертности населения (40,5%) [3–5].

В свою очередь исследования в области эпидемиологии БСК носят репрезентативный характер и свидетельствуют о значительном росте, омоложении и распространении на ранее не подверженные данной патологией категории населения [6]. Высок и удельный вес летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не только среди взрослого, но и детского населения [7–10].

В условиях городских мегаполисов, в которых имеет место негативное воздействие различных техногенных факторов окружающей среды, число обращений за медицинской помощью и уровень заболеваний системы кровообращения могут существенно различаться по отдельным поликлиническим учреждениям, что связано с условиями проживания населения в том или ином городском районе [11–15].

На сегодняшний день оценивание ранга и динамики заболеваний системы кровообращения у городского населения, их вероятных причин в региональном аспекте не теряет своей актуальности. Это связано с тем, что в структуре причин летальных исходов среди населения Воронежа БСК, несмотря на реализацию федеральных и региональных программ, направленных на повышение уровня кардиологической помощи и снижение смертно-

сти населения, продолжают занимать лидирующее место. Стоит отметить, что по последним опубликованным данным их доля в причинах смерти составляет 40,5%, а смертность по этой причине в последние 5 лет (2014–2018 гг.) достигает 9,3 случаев на 1000 населения [16–21].

Цель исследования: провести территориальное сравнение уровней заболеваемости детского населения отдельными БСК на территории Воронежа.

Материал и методы

Оценка уровня заболеваемости детского населения по отдельным внутригородским зонам была проведена с использованием дифференцированного подхода. Такая тактика была выбрана с учетом исторических предпосылок, так как высокая доля населения (75,8% от общей численности по городскому округу Воронежа) прикреплены к той или иной поликлинике по территориальному принципу. Из них 11 детских поликлиник Воронежа обслуживают свыше 160 тыс. детей в возрасте до 14 лет (около 79% детей, проживающих на территории городского округа Воронежа) и обеспечивают население медицинской помощью по территориальному принципу.

Ранжирование показателей выполнено по специально разработанной для этого в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко компьютерной программе «Построение оценочных шкал для ранжирования показателей заболеваемости населения» [22].

Данная методика основана на применении алгоритма, включающего расчет среднего многолетнего уровня (M), среднего квадратического отклонения показателей от среднего многолетнего уровня (σ), ошибки среднего значения ($m = \sigma / \sqrt{n}$, где n – число лет наблюдений), проверку ряда данных наблюдений на нормальное распределение по «Правилу трех сигм (3σ)», т. е. на выполнение условия, что практически все значения нормально распределенной случайной величины должны лежать в интервале от $M - 3\sigma$ до $M + 3\sigma$, и определение на этой основе границ уровней: высокий ($M + \sigma$ и выше), выше среднего (от $M + 0,5\sigma$ до $M + \sigma$), средний (от $M - 0,5\sigma$ до $M + 0,5\sigma$), ниже среднего (от $M - \sigma$ до $M - 0,5\sigma$), низкий (от $M - \sigma$ и ниже). По результатам этого анализа определены территории риска по уровню заболеваемости детского населения.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования структуры общей заболеваемости детей по Воронежу было выяснено, что ССЗ в детском возрасте не входят в пятерку лидирующих классов болезней. Необходимо отметить, что в таком случае БСК у лиц детского возраста занимают 8–9-е ранговые места после болезней органов дыхания, травм, отравлений и болезней мочеполовой системы. Для сравнения: среди взрослого населения патология устойчиво занимает 4-е ранговое место (от 11,1 до 12,5% в структуре общей заболеваемости за пятилетний период) после болезней органов дыхания, травм, отравлений и болезней мочеполовой системы.

Для оптимизации процесса совершенствования системы здравоохранения, а также увеличения качества и доступности медицинской помощи был выбран один из существенных показателей – уровень заболеваемости населения. Данный показатель был определен на основе результатов анализа сведений о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации. Вышеуказанные сведения формируются на основе данных обращаемости за медицинской помощью в медицинские организации, в частности в детские поликлиники, среди детей до 14 лет.

Вследствие этого был предпринят подход оценки уровня заболеваемости детского населения БСК, которые учитываются в форме № 12 государственной статистической отчетности «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Исследование проведено в рамках ведения регионального социально-гигиенического мониторинга на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области» за 2014–2018 гг. в возрастной группе – дети до 14 лет включительно.

В связи с этим были рассчитаны интенсивные показатели числа случаев заболеваний на 1000 человек соответствующей возрастной группы (дети до 14 лет), а также средний многолетний уровень (M) заболеваемости. Динамика показателей оценивалась по темпу прироста заболеваемости (T_p , %) в последний (2018) год по отношению к году начала анализируемого периода (2014) в возрастной группе дети до 14 лет, по интенсивным показателям заболеваемости (табл. 1).

Таблица 1. Заболеваемость населения городского округа Воронежа болезнями системы кровообращения (показатель на 1000 населения соответствующего возраста)

Table 1. Incidence of cardiovascular diseases in the population of the urban district of Voronezh (per 1,000 population of the corresponding age)

Возрастная группа Age group	Годы Years					Средний многолетний уровень, $M \pm m$ Long-term average value	Темп прироста к 2014 г., % Rate of increase relative to 2014
	2014	2015	2016	2017	2018*		
Число случаев обращений с данным заболеванием (показатель на 1000 населения соответствующего возраста) Number of medical care encounter cases (per 1,000 population of the corresponding age)							
Дети до 14 лет Children under 14 years of age	23,14	27,30	26,41	24,77	22,35	24,79 ± 1,40	7,15
С диагнозом, установленным впервые в жизни (показатель на 1000 населения соответствующего возраста) Number of medical care encounter cases with diagnosis established for the first time in life (per 1,000 population of the corresponding age)							
Дети до 14 лет Children under 14 years of age	8,65	12,69	13,57	13,71	12,89	12,30 ± 1,40	42,22

Примечание: * – предварительная оценка без уточнения численности населения, обслуживаемого медицинской организацией в 2018 г.

Note: * – preliminary estimate without specifying the population served by the medical organization in 2018.

По результатам ранжирования показателей на основе применения алгоритма, включающего расчет среднего многолетнего уровня заболеваемости (M), среднего квадратического отклонения показателей от среднего многолетнего уровня (σ) и определения на этой основе границ уровней, выявлены территории риска.

Установлено, что по среднему многолетнему уровню заболеваемости детей БСК к территориям риска с уровнем заболеваемости свыше 15,65 случаев на 1000 детей относятся зоны обслуживания детских поликлиник № 5 ($20,59 \pm 1,53$) и № 11 ($17,48 \pm 1,03$), таблица 2.

Таблица 2. Болезни системы кровообращения у детского населения по данным обращаемости за медицинской помощью (число случаев на 1000 детей до 14 лет, всего)

Table 2. Incidence of cardiovascular diseases in pediatric population based on medical care encounter data (overall indicator per 1,000 population of children under age 14 total)

Медицинская организация (поликлиника) Health organization (Polyclinic)	Годы Years					$M \pm m$ Long-term average value	Темп прироста к 2014 г., % Rate of increase relative to 2014
	2014	2015	2016	2017	2018		
БУЗ ВО ВГП № 3 детская поликлиника № 1 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Polyclinic No. 3 Children's Polyclinic No. 1	1,90	1,56	1,69	2,10	2,22	$1,89 \pm 0,18$	14,41
БУЗ ВО ВГКП № 1 детская поликлиника № 2 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal clinical Polyclinic No. 1 Children's Polyclinic No. 2	9,28	8,30	9,61	14,14	14,87	$11,24 \pm 2,03$	37,59
БУЗ ВО ВГП № 10 детская поликлиника № 3 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Polyclinic No. 10 Children's Polyclinic No. 2	12,35	9,70	12,11	11,87	12,52	$11,71 \pm 0,77$	1,36
БУЗ ВО ВГКП № 7 детская поликлиника № 4 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Clinical Polyclinic No. 7 Children's Polyclinic No. 4	11,88	12,30	13,57	12,82	13,28	$12,77 \pm 0,46$	10,54
БУЗ ВО ВГКБ № 11 детская поликлиника № 5 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Clinical Hospital No. 11 Children's Clinical No. 5	24,38	18,47	20,73	19,20	20,15	$20,59 \pm 1,53$	-20,99
БУЗ ВО ВГП № 18 детская поликлиника № 6 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Polyclinic No. 18 Children's Polyclinic No. 6	2,89	3,59	4,19	3,49	3,63	$3,56 \pm 0,31$	20,39
БУЗ ВО ВГБ № 16 детская поликлиника № 7 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Hospital No. 16 Children's Polyclinic No. 7	5,91	6,70	4,73	4,14	4,35	$5,17 \pm 0,73$	-35,86
БУЗ ВО ВГП № 3 детская поликлиника № 8 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Polyclinic No. 3 Children's Polyclinic No. 8	1,96	4,32	1,79	3,42	3,49	$3,00 \pm 0,73$	43,84
БУЗ ВО ВГКБ № 5 детская поликлиника № 9 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Clinical Hospital No. 5 Children's Polyclinic No. 9	5,80	7,93	7,32	7,02	7,73	$7,16 \pm 0,56$	24,97
БУЗ ВО ВГКП № 7 детская поликлиника № 10 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Clinical Polyclinic No. 7 Children's Polyclinic No. 10	5,91	9,80	13,17	12,85	13,22	$10,99 \pm 2,13$	55,30
БУЗ ВО ВГКП № 11 детская поликлиника № 11 Budgetary Institution of Public Health Voronezh Region Voronezh Municipal Clinical Polyclinic No. 11 Children's Polyclinic No. 11	15,93	16,59	16,66	18,71	19,51	$17,48 \pm 1,03$	18,35

Используя данные по 11 детским бюджетным поликлиническим медицинским организациям, выполнено построение оценочных шкал показателей заболеваемости с последующим ранжированием внутригородских территорий по уровню изучаемой патологии (рис. 1, 2).

При этом на 9 из 11 внутригородских территорий отмечается рост заболеваемости: темп прироста за 5 лет составляет от 1,36% (Детская поликлиника № 3) до 55,30% (Детская поликлиника № 10). Средний многолетний уровень болезней сердечно-сосудистой системы по городскому округу Воронежа составляет для детского населения $24,79 \pm 1,40$ случаев на 1000 детей до 14 лет.

В динамике за последние 5 лет (2014–2018 гг.) отмечается рост заболеваемости детского населения: темпы прироста по числу случаев обращений за медицинской помощью составили 7,15%; с диагнозом, установленным впервые в жизни, – 42,22%. Следует отметить, что средний многолетний уровень болезней сердечно-сосудистой системы у взрослого населения ($403,14 \pm 21,36$ случаев на 1000 населения 18 лет и старше) в 16,3 раза выше,

чем у детей до 14 лет, что согласуется результатами других исследований [4, 7].

Структура БСК у детского населения значительно отличается от аналогичной структуры взрослого населения. Так, в структуре БСК у взрослого населения в городском округе Воронежа лидируют болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, – 51,8%, цереброваскулярные болезни – 18,1%, ишемические болезни сердца – 16,8%, в то время как эти нозологии в структуре БСК у детского населения составляют 1,8; 0,1 и 0,05% соответственно. Из числа учитываемых в форме государственной статистической отчетности № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», среди детского населения наиболее часто отмечаются болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов (2,4%), а большинство случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей из более чем 20 учитываемых формой нозологий отнесены к «другим болезням сердца».

Проект / Project	Ряд / Rank										
№ Болезни системы кровооб. / No. 1 Circulatory diseases	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Заболеваемость / Morbidity	1.89	11.24	11.71	12.77	20.59	3.56	5.17	3.00	7.16	10.99	17.48
	C3	CKO									
Стат. хар-ки / Statistical characteristics	9.6	6.06									
	1	2	3	4							
Оценочная шкала / Rating scale	3.54	6.57	12.63	15.65							
Уровень показателя / Morbidity rate level	Границы уровней показателя / Rate limits				Номера показателей / Rate numbers						
Низкий / Low	(-∞, 3.54)				1(1.89), 8(3)						
Ниже среднего / Below average	[3.54, 6.57)				6(3.56), 7(5.17)						
Средний / Average	[6.57, 12.63)				2(11.24), 3(11.71), 9(7.16), 10(10.99)						
Выше среднего / Above average	[12.63, 15.65)				4(12.77)						
Высокий / High	[15.65, +∞)				5(20.59), 11(17.48)						

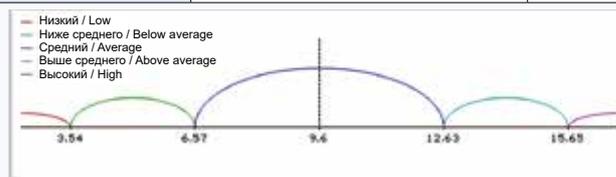


Рис. 1. Построение оценочной шкалы и ранжирование среднего многолетнего уровня заболеваемости по внутригородским территориям (болезни системы кровообращения у детского населения, число случаев заболеваний на 1000 детей до 14 лет)
Fig. 1. Building the rating scale and ranking the long-term average value of morbidity over intra-city territories (cardiovascular morbidity of pediatric population per 1,000 children under age 14 years)

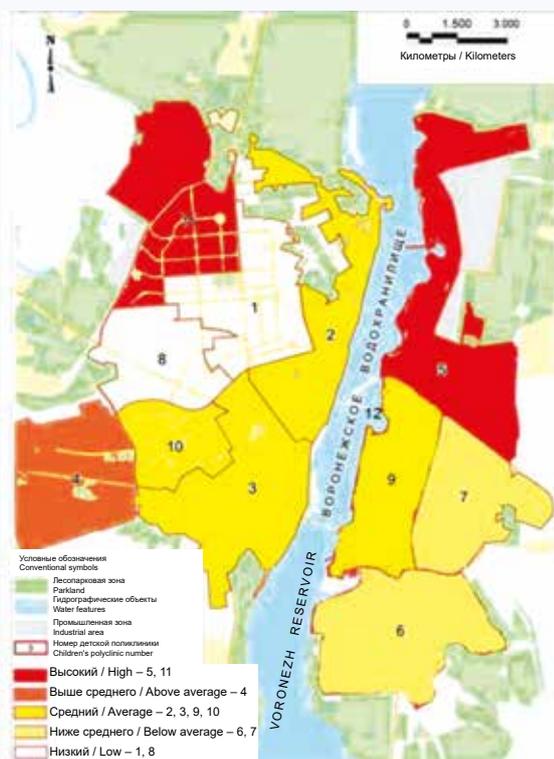


Рис. 2. Уровень заболеваемости по внутригородским территориям (болезни системы кровообращения у детского населения, число случаев заболеваний на 1000 детей до 14 лет)
Fig. 2. Morbidity rates by intra-city territories (cardiovascular morbidity of pediatric population per 1,000 children under age 14 years)

В связи с несовершенством статистического учета заболеваний детей для установления структуры БСК у детского населения в перспективе требуются дополнительные выборочные исследования.

Результаты анализа показателей заболеваемости взрослого населения отдельными болезнями сердечно-сосудистой системы на внутригородских территориях городского округа Воронежа, проведенного ранее, пока-

зали значительные интервалы их значений [11]. Такие отличия показателей могут быть объяснены различными факторами, к числу которых относятся структура возрастного состава населения той или иной территории, укомплектованность кадрами медицинской организации, в том числе наличием или отсутствием кардиолога.

Вместе с тем в нашем исследовании выявлены региональные закономерности формирования структуры, уровня и динамики заболеваемости детского населения БСК по данным обращаемости населения за медицинской помощью.

По результатам исследования разработана авторская пятиуровневая оценочная шкала, которая используется для ранжирования и анализа показателей заболеваемости детского населения БСК по отдельным внутригородским территориям – зонам обслуживания поликлиник, являющаяся практически значимым элементом для разработки предложений по совершенствованию организации сети учреждений здравоохранения с учетом выявленных территориальных особенностей.

Заключение

Выявленные отличия показателей заболеваемости по отдельным внутригородским территориям обслуживания детских поликлиник могут быть объяснены различными факторами, к числу которых относятся структура возрастного состава населения той или иной территории, укомплектованность кадрами медицинской организации, в том числе наличием или отсутствием детского кардиолога.

Знание информации о заболеваемости детского населения на отдельных внутригородских территориях позволяет аргументированно оптимизировать ресурсы городской системы здравоохранения для улучшения доступности и повышения качества оказания медицинской помощи населению с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на догоспитальном этапе.

Кроме того, в каждом из регионов России имеются свои особенности: климатические различия, неблагоприятные для состояния здоровья человека метеоусловия, резкие изменения геомагнитной и солнечной активности, резкие,

в течение суток, изменения температуры воздуха (на 8 °C и больше как в сторону ее повышения, так и понижения), жара (свыше +25 °C) или сильный мороз (ниже –20 °C), перепады атмосферного давления (более 6 мм рт. ст. в течение суток), сильный ветер (8 м/с и более), повышенная влажность воздуха (80% и более). Именно это диктует необходимость уточнения перечня региональных факторов риска, влияющих на возникновение и обострение течения болезней сердечно-сосудистой системы. Для Воронежского региона таких исследований не проводилось.

Вышеизложенное обосновало актуальность проведения следующих этапов исследований – изучения влияния метеофакторов на обращаемость населения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы за медицинской помощью; анализ уровня медицинского обеспечения населения города (структура медицинских организаций, укомплектованность и профессиональный уровень кадрового потенциала, распределение ресурсов здравоохранения по оказанию медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапе) и др.

Литература

1. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;6:7–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
2. Трубачева И.А., Перминова О.А. Десятилетний итог работы группы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отделения амбулаторной и профилактической кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2007;4:58–62.
3. Huang Y., Deng Z., Se Z., Bai Y., Yan C., Zhan Q. et al. Combined impact of risk factors on the subsequent development of hypertension. *J. Hypertens.* 2019;37(4):696–701. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001956.
4. Шихова Ю.А., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Анализ заболеваемости населения разных возрастных групп по данным обращаемости за медицинской помощью (на примере Белгородской области). *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2015;14(3):656–658.
5. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2014;29(3):115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
6. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):5–10. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10.
8. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S., Go A.S. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.108769.
9. Баранов А.А., Васичкина Е.С., Ильдарова Р.А., Лебедев Д.С., Назарова-Баранова Л.С., Покушалов Е.А. и др. Желудочковая экстрасистолия у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(6):435–446. DOI: 10.15690/pf.v15i6.1981.
10. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(2):101–124. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-101-124.
11. Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Анализ заболеваемости взрослого населения Воронежа болезнями системы кровообращения. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2019;34(4):143–148. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-143-148.
12. Мамедов М.Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(19):32–37.
13. Сон И.М., Иванова М.А., Соколовская Т.А., Ваньков Д.В., Огрызко Е.В., Зимина Э.В. Обеспеченность врачами-кардиологами детскими и их деятельность в Российской Федерации, 2013–2017 гг. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(1):103–112. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-103-112.
14. Созонов А.В., Соколова А.С., Чередниченко А.М., Трунова Ю.А., Рязанова Т.А., Андреева Д.М. Результаты становления Екатеринбургского городского детского кардиоревматологического центра и возможности оказания специализированной медицинской помощи на современном этапе. *Уральский медицинский журнал*. 2019;(6):16–22. DOI: 10.25694/URMJ.2019.06.19.
15. Школьников М.А., Подшивалова О.Ю., Калинин Л.А., Ильдарова Р.А., Ковалёв И.А., Школьников В.М. Поиск оптимальной формулы скорректированного интервала QT на основании данных клинико-эпидемиологического исследования детей. *Кардиология*. 2016;56(5):51–55. DOI: 10.18565/cardio.2016.5.51-55.
16. Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Плотникова И.В. Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):75–82. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-75-82.
17. Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю. Роль аутоантител к различным клеточным и внутриклеточным структурам сердца у детей при нарушениях ритма (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(3):96–103. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-96-103.
18. Duignan S., Ryan A., O’Keeffe D., Kenny D., McMahon C.J. Prospective analysis of decision making during joint cardiology cardiothoracic conference in treatment of 107 consecutive children with congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* 2018;39(3):1330–1338. DOI: 10.1007/s00246-018-1899-3.
19. Bernstein D. Advances in pediatric cardiology 2016. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016;28(5):573–574. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000406.
20. Johnson J.N., Barrett C.S., Franklin W.H., Graham E.M., Halnon N.J., Hattendorf B.A. et al. Development of quality metrics for ambulatory pediatric cardiology: Infection prevention. *Congenit. Heart Dis.* 2017;12(6):756–761. DOI: 10.1111/chd.12519.
21. Hartwell L.P., Baker A.L., Jenkins K.J., de Ferranti S.D., Saleeb S.F. Experience participating in the American College of Cardiology quality NetworkTM: Paediatric and adult congenital cardiology collaborative quality improvement. *Cardiol. Young.* 2019;29(1):59–66. DOI: 10.1017/S10479511800183X.
22. Шихова Ю.А., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Клинико-социологическое исследование оказания скорой медицинской помощи больным с отдельными нозологиями. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(3):554–560.
23. Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Анализ заболеваемости населения Белгородской области болезнями системы кровообращения. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2015;14(3):656–658 (In Russ.).
24. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Health attitudes, their parameters, and self-esteem health in participants of the preventive effort. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):115–122 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
25. Boytsov S.A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Therapeutic Archive*. 2016;1(88):4–10 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
26. Oganov R.G., Maslennikova G.Y. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):5–10 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10.
27. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S., Go A.S. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.108769.

References

- pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.108769.
9. Baranova A.A., Vasichkina E.S., Ildarova R.A., Lebedev D.S., Namazova-Baranova L.S., Pokushalov E.A. et al. Premature ventricular contraction in children. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(6):435–446 (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v15i6.1981.
 10. Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Groznova O.S., Sadykova D.I. et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):101–124 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-101-124.
 11. Kolyagina N.M., Berezhnova T.A., Kulintsova Y.V. The analysis of circulatory system morbidity in adult population in the city of Voronezh. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):143–148 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-143-148.
 12. Mamedov M.N. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(19):32–37 (In Russ.).
 13. Son I.M., Ivanova M.A., Sokolovskaya T.A., Vankov D.V., Ogrizko E.V., Zimina E.V. Pediatric cardiologists' sufficiency and their activities in Russian Federation, 2013–2017. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):103–112 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-103-112.
 14. Sozonov A.V., Sokolova A.S., Cherednichenko A.M., Trunova Y.A., Ryazanova T.A., Andreeva D.M. Results of the work of Yekaterinburg city cardiorheumatological child center and the possibility of specialized medical care today. *Ural Medical Journal*. 2019;(6):16–22 (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.06.19.
 15. Shkolnikova M.A., Podshivalova O.Y., Kalinin L.A., Ildarova R.A., Kovalev I.A., Shkolnikov V.M. Search for an optimal formula for calculation of the corrected QT interval in children based on data of clinical-epidemiological study. *Cardiology*. 2016;56(5):51–55 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2016.5.51-55.
 16. Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Y., Plotnikova I.V. Prediction of antiarrhythmic therapy effectiveness in children. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):75–82 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-75-82.
 17. Plotnikova I.V., Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Yu. The role of autoantibodies in various cellular and intracellular cardiac structures in children with heart rhythm disturbances (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(3):96–103 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-96-103.
 18. Duignan S., Ryan A., O'Keeffe D., Kenny D., McMahon C.J. Prospective analysis of decision making during joint cardiology cardiothoracic conference in treatment of 107 consecutive children with congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol*. 2018;39(3):1330–1338. DOI: 10.1007/s00246-018-1899-3.
 19. Bernstein D. Advances in pediatric cardiology 2016. *Curr. Opin. Pediatr*. 2016;28(5):573–574. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000406.
 20. Johnson J.N., Barrett C.S., Franklin W.H., Graham E.M., Halnon N.J., Hattendorf B.A. et al. Development of quality metrics for ambulatory pediatric cardiology: Infection prevention. *Congenit. Heart Dis*. 2017;12(6):756–761. DOI: 10.1111/chd.12519.
 21. Hartwell L.P., Baker A.L., Jenkins K.J., de Ferranti S.D., Saleeb S.F. Experience participating in the American College of Cardiology quality NetworkTM: Paediatric and adult congenital cardiology collaborative quality improvement. *Cardiol. Young*. 2019;29(1):59–66. DOI: 10.1017/S104795111800183X.
 22. Shikhova Yu.A., Berezhnova T.A., Kulintsova Ya.V. Clinic-sociological research of rendering emergency medical aid to the patients with cardiovascular diseases. *Systemic Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2014;13(3):554–560 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Колыгина Н.М. – внесение существенного вклада в концепцию, дизайн и анализ полученных данных.

Бережнова Т.А. – одобрение версии рукописи, подаваемой в журнал.
Клепиков О.В. – переработка рукописи и выполнение интеллектуально значимой работы.

Кулинцова Я.В. – участие в написании черновика рукописи.

Сведения об авторах

Колыгина Наталия Михайловна, соискатель кафедры общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии, Институт дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: 89204515466@mail.ru.

Бережнова Татьяна Александровна, д-р мед. наук, доцент, декан фармацевтического факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8401-3460.

E-mail: berezhnova-tatjana@rambler.ru.

Клепиков Олег Владимирович, д-р биол. наук, профессор кафедры промышленной экологии, оборудования химических и нефтехимических производств, Воронежский государственный университет инженерных технологий. ORCID 0000-0001-9228-620X.

E-mail: klepa1967@rambler.ru.

Кулинцова Яна Викторовна, ассистент, кафедра фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4569-4766.

E-mail: kulintsova@mail.ru.

 **Кулинцова Яна Викторовна**, e-mail: kulintsova@mail.ru.

Information on author contributions

Kolyagina N.M. – significant contribution to the concept, study design and data analysis.

Berezhnova T.A. – approval of the manuscript submitted to the journal.
Klepikov O.V. – revision of the article and performing intellectually significant work.

Kulintsova Ya.V. – contribution to writing the draft of manuscript.

Information about the authors

Nataliya M. Kolyagina, Doctoral Student, Department of Public Health, Health, Hygiene and Epidemiology Institute for Continuing Professional Education, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

E-mail: 89204515466@mail.ru.

Tatyana A. Berezhnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0002-8401-3460.

E-mail: berezhnova-tatjana@rambler.ru.

Oleg V. Klepikov, Dr. Sci. (Biol.), Professor of Department of Industrial Ecology, Equipment for Chemical and Petrochemical Industries, Voronezh State University of Engineering Technologies. ORCID 0000-0001-9228-620X.

E-mail: klepa1967@rambler.ru.

Yana V. Kulintsova, Teaching Assistant, Department of Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0003-4569-4766.

E-mail: kulintsova@mail.ru.

 **Yana V. Kulintsova**, e-mail: kulintsova@mail.ru.

Received April 02, 2020

Поступила 02.04.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-141-150>
УДК 61:004:659.3]-057.87

Информированность и отношение студенческой молодежи к цифровой медицине

М.О. Островик, А.В. Кавешников, В.Н. Серебрякова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Цифровизация медицины является одним из приоритетных направлений развития страны. Переход здравоохранения в русло цифровой медицины объективно требует от студентов-медиков специальных знаний, готовности использовать возможности цифровой медицины.

Цель: исследование зависимости между информированностью студентов в сфере цифровой медицины и уровнем получаемого образования, а также оценка уровня вовлеченности, степени готовности потреблять цифровые медицинские услуги.

Материал и методы. Исследование осуществлялось путем очного анкетирования среди студентов Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) и Медико-фармацевтического колледжа (МФК). По результатам анкетирования создана база первичных данных с помощью программы EpiData 3.1. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета SPSS 13, с применением критериев χ^2 Пирсона и двустороннего критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. Анкетирование показало, что лишь часть респондентов осведомлены в вопросах цифровой медицины. Опрошенные студенты чаще всего использовали электронные ресурсы здравоохранения в поисковых целях. В ходе анализа статистических данных выявлена корреляция между информированностью, отношением к цифровой медицине и уровнем получаемого образования. Студенты университета оказались более информированы и открыты к использованию возможностей цифровой медицины, чем студенты колледжа.

Выводы. Молодые специалисты недостаточно информированы в сфере цифровой медицины. Несмотря на положительное отношение к аспектам цифровой медицины, студенты-медики пока недостаточно активны в использовании ее возможностей. Большая часть респондентов считали, что возможности цифровой медицины в данное время ограничены, многих беспокоит проблема безопасности медицинских данных.

Ключевые слова:	цифровая медицина, телемедицина, здравоохранение, цифровизация, информированность населения, студенты.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	настоящая оригинальная статья не имела спонсорской поддержки. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Островик М.О., Кавешников А.В., Серебрякова В.Н. Информированность и отношение студенческой молодежи к цифровой медицине. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):141–150. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-141-150 .

Awareness and attitudes of student youth to digital medicine

Margarita O. Ostrovik, Artem V. Kaveshnikov, Victoria N. Serebryakova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

✉ Островик Маргарита Олеговна, e-mail: ostrovikrita@gmail.com.

Abstract

Introduction. The digitalization of medicine is one of the priority areas in country's development. The transition of healthcare to digital medicine objectively requires special knowledge from medical students and a willingness to use digital medicine capabilities.

Aim. To study the relationships between student awareness in digital medicine and the level of education they receive; to evaluate the level of engagement and readiness to use telemedicine technologies depending on the educational level.

Material and Methods. The study was conducted by an in-person questionnaire survey among the students of Siberian State Medical University and Tomsk Medical and Pharmaceutical College. Based on the survey's results, the primary database was created using the EpiData 3.1 program. Statistical analysis of data was carried out using the SPSS 13 package. To compare the frequencies, the Pearson χ^2 criteria and the Fisher exact test, both two-sided, were used.

Results and discussion. The survey showed that only a part of the respondents was aware of digital medicine issues. The respondent students most often used e-health resources for search purposes. The analysis of statistical data revealed a correlation between awareness, attitude to digital medicine, and education level. The university students were more aware and open-minded to the potential use of digital medicine resources than the college students.

Conclusion. Young professionals were insufficiently informed in the field of digital medicine. Despite the positive attitude towards digital medicine, medical students were not active enough in using digital medicine capabilities. Most of the respondents believed that for the time being, the capabilities of digital medicine were limited. Many of the respondents raised concerns about healthcare data security.

Keywords:	digital medicine, telemedicine, healthcare, digitalization, public awareness, students.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	This original article was not sponsored. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Ostrovik M.O., Kaveshnikov A.V., Serebryakova V.N. Awareness and attitudes of student youth to digital medicine. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):141–150. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-141-150 .

Введение

Одним из приоритетных направлений в сфере стратегических задач, стоящих на государственном уровне в Российской Федерации, является область информационных технологий. Страна в глобальном плане находится на пути становления инновационной модели развития. В настоящее время цифровизация происходит во всех областях общественной жизни. В сфере здравоохранения она обеспечивает оперативность и своевременность медицинской помощи, возможность консультации в удаленных населенных пунктах, решение проблемы концентрации специалистов в отдельных городах, агрегацию и анализ больших данных о пациентах. Цифровая медицина, и телемедицина в частности, является инструментом дистанционного сопровождения пациента. Среди ключевых направлений развития цифровой медицины можно выделить цифровизацию медицинских документов, обработку больших данных, электронные рецепты, медицинские регистры, онлайн-сервисы, мобильные медицинские приложения, телемедицинский мониторинг (биотелеметрия), носимые устройства [1]. Под телемедициной понимают отрасль медицины, которая использует телекоммуникационные и электронные информационные/компьютерные технологии для предоставления медицинской помощи и услуг в сфере здравоохранения в точке необходимости (в тех случаях, когда географическое расстояние является критическим фактором); метод дистанционного предоставления медицинской помощи и услуг посредством телекоммуникации [2].

Создание единого цифрового контура в здравоохранении является одним из приоритетных направлений развития страны [3]. Для цифровизации медицины

к 2024 г. планируется обеспечить создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения; внедрить инновационные медицинские технологии, включая систему ранней диагностики и дистанционный мониторинг состояния здоровья пациентов; обеспечить медицинские организации системы здравоохранения квалифицированными кадрами, включая внедрение системы непрерывного образования медицинских работников, в том числе с использованием дистанционных образовательных технологий. Цифровизация медицины признается необходимой и является темой широкого обсуждения среди специалистов и исследователей [1, 4–8].

В связи с вышеизложенными данными не возникает сомнения, что отрасль цифрового здравоохранения в России будет активно развиваться. Но при всей развитости и доступности возможностей цифровой медицины в будущем главным остается вопрос: готовы ли представители системы (специалисты) перейти от традиционной очной медицинской помощи к ее электронному и зачастую дистанционному формату? Вопрос актуален, так как востребованность влияет на дальнейшее развитие отрасли, а значит, на появление новых аспектов цифровой медицины и научных исследований по этой теме.

Наиболее интересным представляется изучение обсуждаемого вопроса среди молодежного сегмента потребителей. Проведение подобных изысканий особенно актуально среди студенческой молодежи, поскольку именно молодым медицинским специалистам, которые в целом представляют из себя конкурентоспособный, образованный, нравственно и физически здоровый человеческий

потенциал страны, предстоит решать многие стратегически важные задачи в сфере цифровизации медицины.

Цель исследования: проверка существования зависимости между информированностью студентов в сфере цифровой медицины и уровнем получаемого образования, а также оценка уровня вовлеченности, степени готовности потреблять цифровые медицинские услуги. Важно отметить, что исследований по данной проблематике крайне мало.

Материал и методы

Для решения поставленных задач с целью проверки существования зависимости между информированностью студентов в сфере цифровой медицины и уровнем получаемого образования были выбраны два учебных заведения Томска, дающих образование в области здравоохранения: Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) и Медико-фармацевтический колледж (МФК). В учебных заведениях были отобраны ведущие направления обучения: «Сестринское дело» – в МФК, «Лечебный факультет» (ЛФ) – в СибГМУ. На каждом направлении обучения опрашивали студентов 2-го курса. Выбор именно этого курса обусловлен тем, что студенты данного курса уже прошли период адаптации к новым условиям организации обучения и быта. До настоящего времени подобного рода исследований в студенческой популяции Томска не проводилось.

Для выявления отношения молодежи к цифровой медицине была специально подготовлена и адаптирована под задачи исследования модифицированная комплексная анкета, предназначенная для самозаполнения, на основе анкеты для аналогичных исследований [9] и анкеты на выявление поведенческих и психосоциальных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, разработанной в НИИ кардиологии Томского НИМЦ [10, 11]. Часть вопросов в анкете предполагала множественный выбор.

Пилотное исследование проводили путем анонимного очного аудиторного анкетирования студентов дневного отделения обучения двух учебных заведений Томска с различным уровнем медицинского образования (высшее и среднее профессиональное). Объектом исследования явилась популяция студентов в возрасте 18–28 лет, средний возраст – $19,27 \pm 1,84$ лет. Все обследованные студенческие коллективы были сопоставимы по половозрастному составу, организации учебного процесса (дневное направление обучения, распределение студентов по группам). Основанием для проведения исследования явились списки студентов, уточненные деканатом учебных заведений. В соответствии со стандартами эпидемиологических исследований в каждой группе на 2-м курсе по выбранному направлению обучения опрашивали не менее 75% от общего числа обучающихся на курсе, продолжительность анкетирования – 10–20 мин. Согласно спискам, представленным из деканата, объем выборки для исследования составил 403 респондента. Прошли анкетирование сплошным безвыборочным методом 314 студентов, из них 121 – студенты 2-го курса МФК и 193 – студенты 2-го курса ЛФ СибГМУ. Выборки являются независимыми. Отклик составил 78%.

Создание базы данных, проверку качества информации производили с использованием пакета компьютерных программ для анализа и управления в эпидемиологии EpiData 3.1. Статистический анализ полученных данных осуществ-

ляли с использованием пакета программ SPSS 13. Обработка статистических данных была направлена на выявление взаимосвязи между уровнем получаемого образования и востребованностью аспектов цифровой медицины у будущих специалистов системы здравоохранения.

Все исследуемые переменные были номинальными. Для проведения анализа была сформулирована нулевая статистическая гипотеза: различия в информированности студентов, получающих высшее медицинское образование, по сравнению с учащимися системы среднего профессионального медицинского образования в отношении понятий цифровой медицины и других аспектов изучаемой проблемы носили случайный характер. Для установления статистически значимых различий в распределении качественных признаков по градациям отдельных переменных проводили анализ таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона, а при его неприменимости (ожидаемое значение <5 в 20% и более ячеек таблиц) – с помощью точного теста Фишера [12, 13]. Связи на статистическом уровне $p \leq 0,05$ считали значимыми, на уровне $p \leq 0,01$ – высоко значимыми.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, выписка № 187 от 10.07 2019 г. и проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией. Исследование выполнялось в рамках темы научно-исследовательской работы № 31 «Разработка регистра сердечно-сосудистых заболеваний, включая высокотехнологичные вмешательства, и создание технологий дистанционного телемониторинга».

Результаты и обсуждение

Анализ демографических данных показал, что из 314 опрошенных доля юношей составила 41,7%, девушек – 57,6%, двое респондентов (0,7%) пол не указали. Большинство (76,8%) респондентов проживали в съемных или отдельных квартирах, и только 23,2% опрошенных – в общежитии. Превалирующая часть, а именно 96,2% студентов, имели спутника жизни. На момент опроса были трудоустроены в различных секторах экономики только 4,8% учащихся.

Изучение информированности в вопросах цифровой медицины и телемедицины показало, что не знакомы с понятием «цифровая медицина» 58%, а с понятием «телемедицина» 54,4% будущих медицинских специалистов (табл. 1). Таким образом, менее половины студентов знакомы с понятием цифровой и телемедицины, что свидетельствует о дефиците соответствующей информации в учебных программах [14]. При этом закономерным является тот факт, что наиболее информированными в этих понятиях были будущие врачи. Так, сравнительный анализ показал, что студенты СибГМУ в 1,9 ($p \leq 0,01$) раза чаще давали положительный ответ на вопрос о знакомстве с понятием «цифровая медицина». Подобная ситуация отмечена и в отношении понятия «телемедицина».

Неожиданным явился тот факт, что в исследованной выборке 57,3% опрошенных студентов знали, что такое «персонализированная медицина». Студенты ВУЗа в 1,5 ($p \leq 0,001$) раза чаще положительно отвечали на поставленный вопрос, чем учащиеся колледжа. Подавляющее большинство (90,1%) будущих врачей и медицинских сестер считали важным аспектом необходимость развития/внедрения технологий и приборов в области здравоохранения, что согласуется с результатами анкетирования, полученными в Новгороде [14].

Таблица 1. Информированность и отношение студенческой молодежи Томска к цифровой медицине
Table 1. Awareness and attitudes of Tomsk student youth to digital medicine

Вопрос/отношение Question/attitude	Количество обследованных студентов в учебных заведениях / The number of surveyed students				Всего / Total	
	МФК / TMPC		СибГМУ / SSMU			
	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%
Вы знакомы с понятием «цифровая медицина»? Are you familiar with the concept of digital medicine?						
Да / Yes	33	27,3	99	51,3**	132	42
Нет / No	88	72,7	94	48,7	182	58
Вы знакомы с понятием «телемедицина»? Are you familiar with the concept of telemedicine?						
Да / Yes	35	28,9	107	55,4***	142	45,2
Нет / No	86	71,1	85	44,1	171	54,4
Нет ответа / No answer	0	0	1	0,5	1	0,4
Вы знаете, что такое персонализированная медицинская помощь? / Do you know what personalized health care is?						
Да / Yes	52	43	128	66,3***	180	57,3
Нет / No	69	57	61	31,6	130	41,4
Нет ответа / No answer	0	0	4	2,1*	4	1,3
Оцените необходимость развития и внедрения технологий и приборов в сфере здравоохранения Please assess the need for the development and implementation of technologies and devices in the healthcare sector						
Очень важно / Very important	42	34,7	89	46,1*	131	41,7
В некоторой степени важно To some extent important	52	43	100	51,8	152	48,4
Скорее не важно / Rather not important	14	11,6***	3	1,6	17	5,4
Совсем не важно / Not important at all	8	6,6***	0	0	8	2,5
Нет ответа / No answer	5	4,1*	1	0,5	6	2,0
Считаете ли Вы, что применение цифровой медицины и телемедицины в здравоохранении снижает расходы на медицинское обслуживание пациента? Do you think that the use of digital medicine and telemedicine in healthcare reduces the cost of patient care?						
Да / Yes	29	24**	22	11,4	51	16,2
Скорее, да / Rather yes	47	38,8	80	41,5	127	40,4
Скорее, нет / Rather no	23	19	66	34,2**	89	28,3
Нет / No	17	14	23	11,9	40	12,8
Нет ответа / No answer	5	4,1	2	1	7	2,3

Примечание здесь и далее: * – уровень статистической значимости p различий между студентами СибГМУ и МФК. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$.

Note: The symbol * defines the level of statistical significance p for the differences between the students of Siberian State Medical University and Tomsk Medical and Pharmaceutical College. The symbol * corresponds to $p \leq 0.05$, ** – $p \leq 0.01$, *** – $p \leq 0.001$.

Студенты, получающие высшее образование, в 1,3 ($p \leq 0,05$) раза чаще оценивали этот процесс как очень важный. В целом, только 56,6% учащихся считали, что применение цифровой медицины и телемедицины в здравоохранении приведет к снижению расходов на медицинское обслуживание пациента. При этом важно отметить тот факт, что в 2,1 ($p \leq 0,05$) раза чаще оптимистично настроенными в отношении обсуждаемого вопроса были учащиеся колледжа по сравнению со студентами ВУЗа.

Большая часть респондентов считали, что возможности цифровой медицины в данное время ограничены. Отметим положительное отношение будущих медицинских специалистов к перспективам развития цифровой медицины. Подавляющее число респондентов указывали на потребность в использовании информационных технологий в здравоохранении в будущем [14].

Не было установлено статистически значимых различий в оценке респондентами причин, ограничивающих

использование цифровой медицины и телемедицины. Вне зависимости от уровня получаемого образования 51,6% респондентов считали одной из таких причин проблему безопасности и конфиденциальности персональных данных, 44,3% – ограниченную функциональность медицинского оборудования, 21,7% – отсутствие совместимости технологий, 15,9% – неудовлетворительный пользовательский интерфейс, 11,2% – отсутствие передачи данных.

Относительно источника информации о медицинских услугах было выявлено, что наибольшим (77,4%) доверием у респондентов пользовался лечащий врач. При этом будущие врачи в 1,1 (81,3%, $p \leq 0,05$) раза чаще выбрали этот вариант ответа, чем будущие медицинские сестры (71,0%). Учащиеся же колледжа в 6,2 (12,4%, $p \leq 0,001$) раза чаще по сравнению со студентами СибГМУ (2,0%) в отношении обсуждаемого вопроса отдавали предпочтение друзьям и родственникам как источнику

информации. В отношении других вариантов ответа – любой врач (9,2%), медицинские сайты (4,1%), сообщества в социальных сетях (1,3%), медицинские мобильные приложения (0,0%) – на поставленный вопрос статистически значимых различий между студентами МФК и СибГМУ получено не было. Не дали ответ на поставленный вопрос еще 1,9% респондентов вне зависимости от уровня получаемого образования. Полученные нами данные согласуются с результатами московских коллег [9].

Студенты выражали беспокойство относительно гарантированности анонимности анкетирования. Этот факт соотносится с результатами анкетирования: 73,2% опрошенных отметили, что доступ к личным данным стоит тщательно контролировать, 31,5% респондентов указали на необходимость предоставления медицинских данных только лечащему врачу. Другие исследователи также отмечают, что неконтролируемый доступ к таким данным вызывает беспокойство у молодого потребителя [9].

Проведенное нами исследование показало, что значительная часть респондентов для доступа к медицинской информации использовали смартфон (81,2%) и/или персональный компьютер (47,1%, табл. 2). Активность применения информационно-телекоммуникационных технологий отмечается и другими исследователями [9, 14]. Опрошенные студенты в 39,8% случаев посещали медицинские онлайн-сервисы и веб-сайты, использовали приборы для измерения показателей здоровья в 17,5% случаев, а фитнес-браслеты – в 16,2% случаев. Больше трети (30,9%) респондентов пользовались социальными

сетями для получения информации о здоровье, причем учащиеся МФК делали это значительно чаще (32,2%, $p \leq 0,05$), чем будущие врачи. Напротив, студенты СибГМУ в 3,4 ($p \leq 0,01$) раза чаще использовали медицинские приложения и в 4 ($p \leq 0,001$) раза чаще – веб-сайты и медицинские онлайн-сервисы. Студенты колледжа в 1,5 ($p \leq 0,05$) раза чаще, чем учащиеся СибГМУ давали ответ, что не пользовались ни одним из электронных ресурсов здравоохранения.

Респонденты относительно активно использовали информационные технологии и возможности цифровой медицины. Так, половина опрошенных пользовались записью на прием к врачу онлайн, значительная часть (45,9%) осуществляли поиск различной медицинской информации в сети Интернет, 29,6% пользовались электронной очередью. Аналогичные данные получены в других исследованиях [9]. Отметим, что студенты медицинского университета в 1,5 ($p \leq 0,05$) раза чаще пользовались онлайн-записью на прием к врачу и в 6,3 ($p \leq 0,001$) раза чаще поиском в сети Интернет информации о медицинских центрах и услугах. Выявлено, что 18,8% студентов опрошенной популяции избегали применения возможностей цифровой медицины или не имели доступа к ним. Важно, что среди тех учащихся, которые дали отрицательный ответ на вопрос об использовании цифровых медицинских технологий, преобладали студенты МФК ($p \leq 0,001$) по сравнению со студентами СибГМУ. Таким образом, использование электронных ресурсов здравоохранения студентами-медиками чаще всего происходит в поисковых целях.

Таблица 2. Отношение студенческой молодежи Томска к существующим направлениям цифровой медицины (вопросы с возможностью выбора нескольких вариантов ответа)

Table 2. Attitudes of Tomsk student youth towards the existing areas of digital medicine (multiple-choice questions)

Вопрос/отношение Question/attitude	Количество обследованных студентов в учебных заведениях / The number of surveyed students				Всего / Total	
	МФК / TMPC		СибГМУ / SSMU			
	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%
Какими гаджетами и электронными ресурсами здравоохранения Вы пользуетесь? What gadgets and electronic health resources do you use?						
Персональный компьютер / Personal computer	51	42,1	97	50,3	148	47,1
Смартфон / Smartphone	88	72,7	167	86,5	255	81,2
Медицинские мобильные приложения / Medical mobile apps	7	5,8	38	19,7**	45	14,3
Медицинские онлайн-сервисы и веб-сайты Online medical services and websites	17	14	108	56***	125	39,8
Социальные сети / Social networks	39	32,2*	58	30,1	97	30,9
Электронные карты пациента / Electronic patient records	3	2,5	4	2,1	7	2,2
Фитнес-браслеты (трекеры) / Fitness bracelets (trackers)	15	12,4	36	18,7	51	16,2
Приборы для измерения показателей здоровья Devices for measuring health indicators	20	16,5	35	18,1	55	17,5
Телемедицина / Telemedicine	3	2,5	1	0,5	4	1,3
Ничего не использую / I don't use anything	11	9*	11	5,7	22	7
Нет ответа / No answer	1	0,8	0	0	1	0,3
Какими информационными технологиями и возможностями цифровой и телемедицины Вы пользуетесь в настоящее время? / What information technologies and capabilities of digital and telemedicine do you currently use?						
Запись на прием к врачу онлайн / Online appointment to a doctor	47	38,8	110	57*	157	50

Окончание табл. 2
End of table 2

Вопрос/отношение Question/attitude	Количество обследованных студентов в учебных заведениях / The number of surveyed students				Всего / Total	
	МФК / TMPC		СибГМУ / SSMU			
	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%
Электронная очередь в медицинском учреждении Electronic queue at a medical facility	24	19,8	69	35,8	93	29,6
Оценка симптомов болезни в Интернет Assessment of disease symptoms on the Internet	17	14	49	25,4	66	21
Поиск информации о различных методиках лечения заболеваний в Интернет / Search for information about various methods of disease treatment on the Internet	21	17,4	69	35,8	90	28,7
Поиск в Интернет информации об услугах и медицинских центрах / Searching the Internet for information about services and medical centers	13	10,7	131	67,9***	144	45,9
Поиск информации о лекарствах в Интернет Finding information about medications on the Internet	14	11,6	111	57,5	125	39,8
Заказ лекарств через Интернет / Ordering medications online	13	10,7	54	28	67	21,3
Дистанционная консультация врача через Интернет Remote consultation with a doctor via the Internet	2	1,7	4	2,1	6	1,9
Лекции/занятия по поддержанию здоровья в Интернет Lectures/classes on maintaining health on the Internet	2	1,7	15	7,8	17	5,4
Электронный рецепт на лекарства Electronic prescription for medicines	4	3,3	4	2,1	8	2,5
Избегаю пользоваться подобными технологиями I avoid using that kind of technologies	21	17,4***	12	6,2	33	10,5
Мне не доступны данные технологии These technologies are not available to me	18	14,9***	8	4,1	26	8,3
Нет ответа / No answer	3	2,5	0	0	3	1
В каких случаях Вы готовы обратиться к медицинскому работнику дистанционно? When are you ready to contact a medical professional remotely?						
Получить общие рекомендации по поддержанию здоровья To get general health tips	42	34,7	104	53,9	146	46,5
Познакомиться/проконсультироваться с врачом Meet/consult a doctor	26	21,5	68	35,2	94	30
Для первичного посещения или обследования For the first visit or medical examination	22	18,9***	22	11,4	44	14
Для повторного посещения (в ходе того же заболевания) For a repeat visit (during the same illness)	10	8,3	21	10,9	31	9,9
Для контрольного посещения (после выздоровления) For control visit (after recovery)	7	5,8	24	12,4	31	9,9
Для обсуждения результатов медицинского обследования и анализов / To discuss the results of medical examinations/tests	14	11,6	100	51,8	114	36,3
Для обсуждения плана лечения заболевания / To discuss a treatment plan of a disease	21	17,4	55	28,5	76	24,2
В экстренной медицинской ситуации / In a medical emergency	12	9,9	26	13,5	38	12,1
Я не готов обращаться к медицинскому работнику дистанционно I am not ready to contact a medical specialist remotely	26	21,5***	24	12,4	50	15,9
Нет ответа / No answer	3	2,5	0	0	3	1

Одним из важнейших направлений телемедицины являются онлайн-консультации врача. Отметим, что по результатам нашего исследования менее 2% респондентов вне зависимости от уровня получаемого образования использовали дистанционную консультацию врача через Интернет (табл. 3). Обсуждаемый показатель значительно меньше, чем в результатах аналогичного исследова-

ния [9], что говорит о низкой востребованности у будущих медицинских специалистов такой технологии, а это в свою очередь, по нашему мнению, связано с недостаточной информированностью об этом виде телемедицины. Но в то же время 25,5% опрошенных в будущем готовы воспользоваться консультацией врача по телефону или видеосвязи, 83,1% респондентов готовы обратиться к

медицинскому работнику дистанционно (см. табл. 2). Так, опрошенные студенты готовы дистанционно получить общие рекомендации по поддержанию здоровья в 46,5%, познакомиться с врачом – в 30%, обсудить результаты обследования или анализов – в 36,3%, обсудить план лечения – в 24,2% случаев. Студенты колледжа в 1,6 ($p \leq 0,001$) раза чаще отдавали предпочтение первичному дистанционному посещению или обследованию, чем будущие врачи. Для других вариантов дистанционного обращения к врачу статистически значимых различий не

выявлено. Лишь 12,1% респондентов готовы обратиться за дистанционной медицинской помощью в экстренной ситуации. В целом, не готовы пользоваться дистанционными услугами врача 15,9% респондентов. Примечательно, что студенты колледжа в 1,7 ($p \leq 0,001$) раза чаще не готовы воспользоваться такой телемедицинской услугой по сравнению с будущими врачами. Таким образом, можно отметить недостаточно активное использование респондентами онлайн консультации врача в настоящее время, но готовность воспользоваться ей в будущем.

Таблица 3. Отношение студенческой молодежи Томска к перспективным направлениям цифровой медицины (вопросы с возможностью выбора нескольких вариантов ответа)

Table 3. Attitudes of Tomsk student youth towards perspective areas of digital medicine (multiple-choice questions)

Вопрос/отношение Question/attitude	Количество обследованных студентов в учебных заведениях / The number of surveyed students				Всего / Total	
	МФК / TMPC		СибГМУ / SSMU			
	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%
Какими направлениями цифровой и телемедицины Вы могли бы воспользоваться в будущем? / What areas of digital medicine and telemedicine could you use in the future?						
Консультация врача по телефону/видеосвязи Doctor's consultation by phone/video link	35	28,9**	45	23,3	80	25,5
Медицинские стриминг-сервисы / Medical streaming services	10	8,3	20	10,4	30	9,5
Видеоконференции по медицине / Medical video conferences	11	9,1	70	36,3***	81	25,8
Текстовые сообщения в чатах и мессенджерах Text messages in chats and messengers	11	9,1	30	15,5	41	13,1
Медицинская e-mail рассылка (напр. результаты анализов) Medical e-mail newsletter (e.g. test results)	5	4,1	86	44,6***	91	29
Не воспользуюсь никакими / I will not use any	61	50,4***	55	28,5	116	36,9
Нет ответа / No answer	3	2,5*	0	0	3	1
Какими телемедицинскими приборами Вы бы могли воспользоваться в будущем? What telemedicine devices could you use in the future?						
Прибор для дистанционного мониторинга уровня артериального давления Device for remote monitoring of blood pressure level	18	14,9	68	35,2*	86	27,4
Прибор для дистанционного мониторинга физической активности / Physical activity remote monitoring device	29	24	85	44	114	36,3
Прибор для дистанционного мониторинга уровня глюкозы Remote glucose monitoring device	8	6,6	44	22,8*	52	16,6
Портативный электрокардиограф Portable electrocardiograph	9	7,4	62	32,1***	71	22,6
Не буду пользоваться / I will not use any	69	57***	51	26,4	120	38,2
Нет ответа / No answer	5	4,1*	3	1,6	8	2,5
Какими новыми / разрабатываемыми медицинскими технологиями Вы бы воспользовались, если бы они были Вам доступны? / What new/emerging medical technologies would you use if they were available to you?						
«Дистанционный врач» / Remote Doctor	25	20,7	38	19,7	63	20,1
«Виртуальная клиника» / Virtual Clinic	8	6,6	14	7,3	22	7
«Робот-хирург» / Robot surgeon	23	19**	24	12,4	47	15
Имплантируемые датчики здоровья Implantable health sensors	17	14,1	79	40,9**	96	30,6
Карманные определители токсинов в окружающей среде Pocket toxin sensors	13	10,7	70	36,3***	83	26,4
Релаксационные браслеты / Relaxation bracelets	17	14,1	72	37,3**	89	28,3
Я не готов пользоваться такого рода технологиями I'm not ready to use this kind of technologies	44	36,4***	43	22,3	87	27,7
Нет ответа / No answer	2	1,7	2	1	4	1,3

В целом, в обследованной группе населения отмечается положительное отношение к аспектам цифровой медицины, их развитию [9, 14]. В аналогичном исследовании отмечается рост доли студентов, положительно оценивающих перспективы телемедицины [14].

Также нами была изучена готовность студентов воспользоваться перспективными возможностями цифровой медицины (см. табл. 3). В будущем различными направлениями цифровой медицины готовы воспользоваться 62,1% опрошенных студентов. Медицинскую e-mail рассылку хо-

тели получать 29% респондентов, смотреть видеоконференции по медицине готовы 25,8% опрошенных, всего 9,5%, возможно, воспользуются медицинскими стриминг-сервисами. Сравнительный анализ показал, что среди тех лиц, кто не желал использовать перечисленные перспективные направления цифровой медицины, в 1,8 (50,4%, $p \leq 0,001$) раза чаще встречались будущие медицинские сестры, чем будущие врачи. Учащиеся СибГМУ в 4 ($p \leq 0,001$) раза чаще готовы смотреть видеоконференции по медицине и в 10,9 ($p \leq 0,001$) раз чаще – получать медицинскую e-mail рассылку, чем будущие средние медицинские работники. Вместе с тем значимое ($p \leq 0,01$) предпочтение дистанционной консультации врача по телефону/видеосвязи отдавали студенты колледжа.

Значительная часть респондентов (59,3%) готовы воспользоваться различными телемедицинскими приборами в будущем. Наибольший (36,3%) интерес вызвал прибор для дистанционного мониторинга физической активности. Студенты СибГМУ значимо чаще по сравнению с учащимися колледжа выбрали тот или иной телемедицинский прибор: в 2,4 ($p \leq 0,05$) раза чаще – прибор для дистанционного мониторинга уровня артериального давления, в 3,5 ($p \leq 0,05$) раза чаще – прибор для дистанционного мониторинга уровня глюкозы, в 4,3 ($p \leq 0,001$) раза чаще – портативный электрокардиограф. В то же время частота отрицательных ответов на вопрос о возможности использования телемедицинских приборов в 2,2 ($p \leq 0,001$) раза больше среди студентов МФК. Также установлена слабая ($p \leq 0,05$) корреляция между отсутствием ответа и профилем обучения.

Большинство (71%) респондентов хотели бы воспользоваться новыми разрабатываемыми медицинскими технологиями: 20,1% – технологией «Дистанционный врач», 30,6% – имплантируемыми датчиками здоровья, 28,3% – релаксационными браслетами, 26,4% – карманными определителями токсинов, 15% – услугами робота-хирурга, 7% хотели бы посетить виртуальную клинику. Отметим, что будущие врачи в 2,9 ($p \leq 0,01$) раза чаще изъявляли желание воспользоваться имплантируемыми датчиками здоровья, в 3,4 ($p \leq 0,001$) раза чаще – карманными определителями токсинов в окружающей среде, в 2,6 ($p \leq 0,01$) раза чаще – релаксационными браслетами. Студенты же колледжа отдавали свое предпочтение ($p \leq 0,01$) возможному использованию робота-хирурга. Установлена сильная корреляция между профилем обучения и неготовностью пользоваться новыми/разрабатываемыми медицинскими технологиями. А именно, учащиеся МФК в 1,7 (36,4%, $p \leq 0,001$) раза чаще не готовы пользоваться такого рода технологиями.

Несмотря на то, что часть студентов пользовались возможностями цифровой медицины, и большинство готовы воспользоваться ими в будущем, стоит отметить достаточно настороженное отношение будущих специалистов системы здравоохранения к телемедицине. На-

большее доверие в аспектах лечения и рекомендаций вызывал лечащий врач, а не электронные ресурсы. Часть опрошенных в СибГМУ и МФК при ответе на вопросы о телемедицинских консультациях со специалистами письменно указывали на то, что дистанционно достоверный диагноз поставить невозможно. Действительно, телеконсультация не отменяет очного посещения специалиста. Более того, постановка окончательного диагноза, и назначение лечения только по результатам дистанционного обследования на данный момент на территории Российской Федерации не правомерны [1, 6–8].

Перед цифровой медициной не стоит задача упразднить профессию врача. На данном этапе социально-экономического развития нашей страны телемедицина способна снять нагрузку с врачей, уменьшив посещаемость медицинских учреждений и увеличив эффективность работы врача за счет перевода доли документооборота в электронную форму. Цифровизация медицины позволит решить проблему неравномерного распределения высокотехнологичного оборудования и высококвалифицированных специалистов. Дальнейшее развитие возможностей цифровой медицины необходимо, хотя и связано с трудностями правового и технического характера [1, 6–8].

Выводы

Согласно данным исследования, менее половины студентов знакомы с понятием цифровой и телемедицины, что свидетельствует о дефиците соответствующей информации в учебных программах. Выявлена корреляция между информированностью о понятиях цифровой медицины, готовностью к использованию технологий цифровой медицины и профилем обучения студентов. Несмотря на схожий возраст, студенты, получающие высшее медицинское образование, оказались более информированы в данной сфере по сравнению с представителями среднего профессионального образования. Студенты университета проявили большую готовность к использованию возможностей цифровой медицины и в будущем.

Большая часть респондентов считали, что возможности цифровой медицины в данное время ограничены. Отметим положительное отношение будущих медицинских специалистов к перспективам развития цифровой медицины. Подавляющее число респондентов указывали на потребность в использовании информационных технологий в здравоохранении.

В целом в обследованной группе населения отмечено положительное отношение к аспектам цифровой медицины. Несмотря на это, в данный момент будущие медицинские специалисты пока недостаточно активны в использовании ее возможностей. Ключевыми причинами, выявленными в ходе исследования, являются невысокая информированность о преимуществах цифровой медицины и беспокойство за безопасность персональных данных.

Литература

1. Лебедев Г.С., Фомина И.В., Шадркин И.А., Лисенко А.А., Рябков И.В., Качковский С.В. и др. Основные направления развития интернет технологий в здравоохранении (систематический обзор). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017;57(5):1–26. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyie-napravleniya-razvitiya-internet-tehnologiy-v-zdravooxranenii-sistematicheskii-obzor> (13.07.2020). DOI: 10.21045/2071-5021-2017-57-5-10.
2. Владимирский А.В. История телемедицины – первые 150 лет. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2015;1:10–16.
3. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027> (20.07.2020).
4. Русова В.С. Цифровое здравоохранение: разработка и применение в России. *Креативная экономика*. 2019;13(1):75–82. DOI: 10.18334/се.13.1.39716.
5. Карлов О.Э., Субботин С.А., Шишканов Д.В., Замятин М.Н. Цифровое здравоохранение. Необходимость и предпосылки. *Врач и информационные технологии*. 2017;3:6–22.
6. Козлова А.С., Тараскин Д.С. Тенденции развития телемедицины

и ее влияние на страховой рынок России. *Вестник Саратовского государственного социально-экономического университета*. 2018;71(2):144–148.

- Баранов А.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Телемедицина – перспективы и трудности перед новым этапом развития. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(3):6–11.
- Муслимов М.И. Цифровое здравоохранение – как фактор революционных преобразований в отрасли. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018;3:63–74.
- Цветкова А.Б., Шишкин А.В. Оценка восприятия цифровой медицины молодежным сегментом потребителей. *Статистика и экономика*. 2018;15(6):46–57. DOI: 10.21686/2500-3925-2018-6-46-57.
- Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Якимович И.Ю., Кавешников А.В. База данных традиционных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, инструментальных и биохимических пара-

метров у студентов высших учебных заведений. Российская Федерация. Заявитель и правообладатель ФГБУ СибГМУ Минздрава России, № 2017620149. Опубл. 03.04.2017.

- Серебрякова В.Н. Поведенческие и психосоциальные факторы риска ишемической болезни сердца у юношей студентов г. Томска: распространенность, взаимосвязи: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2010:27.
- Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. СПб: Речь; 2004:350.
- Дубина И.Н. Математико-статистические методы в эмпирических социально-экономических исследованиях. М.: Финансы и статистика, ИНФРА-М; 2010:414.
- Леванов В.М., Куцик Е.А. Информированность и мотивационные установки студентов медицинского ВУЗа в отношении цифровой медицины – пятилетний тренд. *Медицинский альманах*. 2019;58(1):14–18. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-1-14-18.

References

- Lebedev G.S., Fomina I.V., Shaderkin I.A., Lisenko A.A., Ryabkov I.V., Kachkovskiy S.V. et al. Main directions for development of internet technologies in health care (systematic review). *Social Aspects of Population Health*. 2017;57(5):1–26 (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-napravleniya-razvitiya-internet-tehnologii-v-zdravooxranenii-sistematicheskii-obzor> (13.07.2020). DOI: 10.21045/2071-5021-2017-57-5-10.
- Vladzimirskiy A.V. The first 150 years of a telemedicine history. *Journal of Telemedicine and Ehealth*. 2015;1:10–16 (In Russ.).
- On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: decree of the President of the Russian Federation dated 07.05.2018, No. 204 (In Russ.). URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027> (20.07.2020).
- Rusova V.S. Digital healthcare: development and application in Russia. *Kreativnaya Ekonomika*. 2019;13(1):75–82 (In Russ.). DOI: 10.18334/ce.13.1.39716.
- Karpov O.E., Subbotin S.A., Shishkanov D.V., Zamyatin M.N. Digital public health. Necessity and background. *Information Technologies for the Physician*. 2017;3:6–22 (In Russ.).
- Kozlova A.S., Taraskin D.S. Trends in the development of telemedicine and its impact on Russian's insurance market. *Vestnik of Saratov State Socio-Economic University*. 2018;71(2):144–148 (In Russ.).
- Baranov A.A., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Telemedicine –

prospects and difficulties before a new development stage. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(3):6–11 (In Russ.).

- Muslimov M.I. Digital health as a factor of revolutionary changes in the public health. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2018;3:63–74 (In Russ.).
- Tsvetkova A.B., Shishkin A.V. Evaluation of the digital medicine perception by youth consumer segment. *Statistika i Ekonomika*. 2018;15(6):46–57 (In Russ.). DOI: 10.21686/2500-3925-2018-6-46-57.
- Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Yakimovich I.Yu., Kaveshnikov A.V. inventors; Database of traditional risk factors for chronic non-infectious diseases, instrumental and biochemical parameters among students of higher educational institutions. Russian Federation Patent RU 2017620149. 2017 Apr 03 (In Russ.).
- Serebryakova V.N. Behavioral and psychosocial risk factors of ischemic heart disease in young men and students of Tomsk city: prevalence, interrelations: Abstract ... Cand. Med. Sci. Tomsk; 2010:27 (In Russ.).
- Sidorenko E.V. Methods of mathematical processing in psychology. Saint-Petersburg: Rech'; 2004:350 (In Russ.).
- Dubina I.N. Mathematical and statistical methods in empirical socio-economic research. Moscow: Finansy i Statistika, INFRA-M; 2010:414 (In Russ.).
- Levanov V.M., Kutsik E.A. Awareness and motivation of medical university students in respect of digital medicine – the five-year-trend. *Medical Almanac*. 2019;58(1):14–18 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2017-57-5-10.

Информация о вкладе авторов

Островик М.О. – участие в обсуждении концепции исследования, подбор и анализ литературы, составление анкеты и осуществление сбора первичных статистических данных, проведение статистического анализа данных, интерпретация результатов статистического анализа, написание черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кавешников А.В. – осуществление сбора первичных научных данных, разработка формы для ввода первичного научного материала, проведение статистического анализа данных, участие в обсуждении результатов, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Серебрякова В.Н. – концепция исследования, осуществление сбора первичных статистических данных, проведение статистического анализа данных, интерпретация результатов статистического анализа, проверка интеллектуального содержания рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Островик Маргарита Олеговна, младший научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7118-8897.

E-mail: ostrovikrita@gmail.com.

Information on author contributions

Ostrovik M.O. – contribution to the discussion of research concept, literature selection and analysis, questionnaire development, selection of primary statistics, statistical analysis and interpretation of data, writing the draft of the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Kaveshnikov A.V. – selection of primary statistics, development of data input form, statistical analysis of the data, discussion of the results, and final approval of the manuscript for publication.

Serebryakova V.N. – development of research concept, selection of primary statistics, statistical analysis of data, interpretation of results, verification of intellectual content of the manuscript, revision of the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Margarita O. Ostrovik, Junior Research Scientist, Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7118-8897.

E-mail: ostrovikrita@gmail.com.



Кавешников Артем Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4743-1989.

E-mail: artemkave@mail.ru.

Серебрякова Виктория Николаевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9265-708X.

E-mail: vsk75@yandex.ru.

 **Островик Маргарита Олеговна**, e-mail: ostrovikrita@gmail.com.

Artem V. Kaveshnikov, Junior Research Scientist, Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4743-1989.

E-mail: artemkave@mail.ru.

Victoria N. Serebryakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9265-708X.

E-mail: vsk75@yandex.ru.

 **Margarita O. Ostrovik**, e-mail: ostrovikrita@gmail.com.

Поступила 24.07.2020

Received July 24, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-151-159>
УДК 613.2-058.1/5

Особенности питания населения в зависимости от социально-экономических условий

Д.П. Цыганкова¹, С.А. Максимов³, М.С. Куракин⁴, Е.В. Индукаева¹,
Г.В. Артамонова¹, О.Л. Барбараш^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

³ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

⁴ Кемеровский государственный университет,
650000, Российская Федерация, Кемерово, ул. Красная, 6

Аннотация

Введение. Последние данные свидетельствуют о том, что качество питания населения связано с его социально-экономическим статусом. При этом в уязвимых группах населения имеется высокая смертность от алиментарно-зависимых заболеваний. Выявление особенностей рациона в зависимости от статуса населения позволит наметить пути эффективной профилактики.

Материал и методы. Обследованы 1600 человек в возрасте 35–70 лет. Всем участникам проводился опрос с целью выяснения уровня образования, доходов, состава семьи. Характер питания оценивался с помощью опросника Food Frequency Questionnaire. Статистическая обработка проведена с применением STATISTICA 6.0.

Результаты. Женщины в большей степени, чем мужчины предпочитали фрукты (32,0 [16,0–1744] балла, ИР = 10,0, $p = 0,000$) и овощи (74,0 [34,0–190,0], ИР = 23,0, $p = 0,000$), злаки (16,0 [7,0–32,0], ИР = 6,0, $p = 0,000$). С возрастом увеличивалось потребление вышеуказанных групп продуктов. Городские жители по сравнению с сельскими чаще предпочитали фрукты (59,0 [24,0–135,0] баллов, ИР = 20, $p = 0,028$), безалкогольные напитки (24,0 [10,0–41,0] балла, ИР = 6, $p = 0,005$). Лица с высшим образованием чаще употребляли следующие группы продуктов: крупы/злаки (16,0 [7,0–30,0] баллов, ИР = 6, $p = 0,000$), орехи (2,0 [1,0–7,0] балла, ИР = 2, $p = 0,000$), алкогольные и безалкогольные напитки (29,0 [13,0–50,0], ИР = 6, $p = 0,000$). Респонденты с высоким доходом чаще предпочитали фрукты (60,0 [24,0–124,0] баллов, ИР = 19, $p = 0,001$), овощи (92,0 [42,0–171,0] балла, ИР = 28, $p = 0,047$), продукты животного происхождения (47,0 [23,0–112,0] баллов, ИР = 13, $p = 0,005$), алкогольные и безалкогольные напитки (29,0 [13,0–50,0] баллов, ИР = 6,5, $p = 0,000$). Обследованные, проживающие в семье, чаще потребляли фрукты (58,0 [24,0–1782,0], ИР = 19, $p = 0,038$), овощи (92,0 [40,0–232,0], ИР = 29, $p = 0,001$), продукты животного происхождения (47,0 [21,0–112,0] баллов, ИР = 12, $p = 0,000$), картофель и злаки (40,0 [16,0–69,0] баллов, ИР = 9, $p = 0,000$), безалкогольные и алкогольные напитки (28,0 [10,0–50,0], ИР = 6, $p = 0,000$).

Выводы. Городское население с высоким уровнем доходов и образования, наличием семьи, а также женщины и представители старшей возрастной группы чаще включали в свой рацион фрукты, овощи и злаки, чем респонденты, проживающие в сельской местности, с низким уровнем доходов и образования или отсутствием семьи.

Ключевые слова:	социально-экономический статус, здоровье населения, питание, диета, доход, образование, профессия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Статья выполнена при финансовой поддержке гранта Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук «Влияние пищевого поведения на факторы сердечно-сосудистого риска в условиях сибирского региона».

✉ Цыганкова Дарья Павловна, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 7 от 24.04.2019 г.).
Для цитирования:	Цыганкова Д.П., Максимов С.А., Куракин М.С., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Особенности питания населения в зависимости от социально-экономических условий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3): 151–159. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-151-159 .

Features of nutrition in the population depending on socioeconomic conditions

Darya P. Tsygankova¹, Sergey A. Maksimov³, Mikhail S. Kurakin⁴,
Elena V. Indukaeva¹, Galina V. Artamonova¹, Olga L. Barbarash^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russian Federation

⁴ Kemerovo State University,
6, Krasnaya str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

Abstract

Introduction. Recent evidence suggests that the quality of nutrition in the population is related to socioeconomic status. Besides, the mortality rate from alimentary-dependent diseases is high in the socioeconomically vulnerable groups of the population. Identifying the characteristics of diet depending on the socio-economic status of the population will help to establish effective ways for disease prevention and potentially reduce mortality rates.

Material and Methods. A total of 1,600 people aged 35–70 were surveyed to determine the education level, income, and family composition. The nature of nutrition was assessed using the Food Frequency Questionnaire, adapted for the Russian-speaking population. Statistical data analysis was performed using Statistica 6.0 software.

Results. Women preferred more fruits (score 32.0 [16.0–174.4], QR = 10.0, $p = 0.000$), vegetables (74.0 [34.0–190.0] points, QR = 23.0, $p = 0.000$), and cereals (16.0 [7.0–32.0] points, QR = 6.0, $p = 0.000$) compared with men. The consumption of above-mentioned food groups increased with age. Urban residents more often preferred fruits (59.0 [24.0–135.0] points, QR = 20, $p = 0.028$) and soft drinks (24.0 [10.0–41.0] points, QR = 6, $p = 0.005$) compared with rural residents. People with higher education more often consumed the following food groups: cereals/porridge (16.0 [7.0–30.0] points, QR = 6, $p = 0.000$), nuts (2.0 [1.0–7.0] points, QR = 2, $p = 0.000$), and alcoholic and non-alcoholic beverages (29.0 [13.0–50.0] points, QR = 6, $p = 0.000$). High-income respondents more often preferred fruits (60.0 [24.0–124.0] points, QR = 19, $p = 0.001$), vegetables (92.0 [42.0–171.0] points, QR = 28, $p = 0.047$), animal products (47.0 [23.0–112.0] points, QR = 13, $p = 0.005$), and alcoholic and non-alcoholic beverages (29.0 [13.0–50.0] points, QR = 6.5, $p = 0.000$). Surveyed persons living with a family more often consumed fruits (58.0 [24.0–178.0] points, QR = 19, $p = 0.038$), vegetables (92.0 [40.0–232.0] points, QR = 29, $p = 0.001$), animal products (47.0 [21.0–112.0] points, QR = 12, $p = 0.000$), potatoes and cereals (40.0 [16.0–69.0] points, QR = 9, $p = 0.000$), and non-alcoholic and alcoholic beverages (28.0 [10.0–50.0] points, QR = 6, $p = 0.000$).

Conclusion. The urban population with high income, high education level, and living with family as well as women and representatives of older age group more often consumed fruits, vegetables, and cereals in their diet compared with the rural population - had low income, low education level, or lack of family.

Keywords:	socio-economic status, population health, nutrition, diet, income, education, profession.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. This article was financially supported by a grant from the Foundation for the Support of Young Scientists in the Field of Biomedical Sciences “The influence of eating behavior on cardiovascular risk factors in the Siberian region.”

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol No. 7 from 24.04.2019).

For citation:

Tsygankova D.P., Maksimov S.A., Kurakin M.S., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Features of nutrition in the population depending on socioeconomic conditions. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):151–159. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-151-159>.

Введение

Нерациональное питание является основной детерминантой развития хронических неинфекционных заболеваний, а увеличение потребления фруктов и овощей признано одним из методов снижения распространенности ожирения и сердечно-сосудистой патологии [1]. Фрукты и овощи считаются важным показателем здорового питания и определяющим фактором здоровья. Доказано, что диета с низким содержанием фруктов и овощей является наиболее значимым предиктором, способствующим ранней смертности [1]. Тем не менее потребление этих продуктов во всем мире до сих пор ниже рекомендуемых уровней [2].

Последние данные демонстрируют связь между социально-экономическим положением и качеством питания населения [3]. Исследования в странах с высоким уровнем дохода показали, что люди с высоким социально-экономическим статусом чаще посещают супермаркеты и потребляют больше фруктов и овощей [4]. Напротив, люди с низким социально-экономическим статусом, проживающие в районах с малым количеством рынков и магазинов, ограниченным ассортиментом, низким качеством продуктов, большой концентрацией точек быстрого питания, были не привержены к рациональной диете [5].

Сибирский регион имеет специфические природно-климатические условия (антициклонный характер погоды, длительную зиму с низкими температурами), развитую угольную, металлургическую и химическую промышленность, что, несомненно, отражается на социально-экономическом статусе населения и формировании рациона питания населения. Сибирский регион обладает не только уникальными промышленными и природно-климатическими условиями, но и имеет особенности социально-экономического уровня жизни населения. Так, по данным РИА Рейтинг, отражающего качество жизни населения, за 2018 г. из 85 регионов нашей страны Кемеровская и Томская области, Красноярский край находились на 54-, 47- и 44-м местах соответственно. В Кемеровской области доходы населения всего в 1,4 раза превышали стоимость фиксированного набора товаров и услуг в месяц, в то время как в Москве – почти в 2,1 раза. В то же время доля лиц с низким уровнем доходов в областях сибирского региона составляла 15,0% – в Кемеровской области, 15,7% – в Томской области, 18,2% – в Красноярском крае. Таким образом, большую часть населения, проживающего на данных территориях, нельзя отнести к обеспеченным лицам [6]. Несомненно, климатические условия и доступность тех или иных продуктов играют роль в формировании пищевых привычек населения. Так, например, в приморских регионах, где имеются круглогодичный доступ к свежей рыбе и благоприятные условия для выращивания овощей и фруктов, будут прослеживаться иные тенденции в питании населения. А сибирский регион обладает суровыми климатическими условиями, резкими перепадами температуры: здесь

длительная холодная зима и короткое жаркое лето, что создает трудности для выращивания овощей и фруктов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка рациона питания населения в зависимости от их уровня доходов, образования, семейного положения и половозрастных особенностей.

Материал и методы

Были обследованы 1600 человек, постоянно проживающих в Кемеровской области. При формировании выборки применялась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе ЛПУ по методу Киша [7]. С этой целью были выбраны районы Кемерово и Кемеровского района (Березовское, Елыкаевское и Береговское сельские поселения). Кроме того, при отборе сельских поселений учитывались удаленность от города (не менее 50 км) и максимальная численность (не менее 5000 человек). Случайный отбор домохозяйств выполнен с помощью компьютерной программы, обладающей функцией генератора случайных чисел с использованием Excel. В исследование включены все добровольцы, давшие информированное согласие на участие, в возрасте 35–70 лет. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Средний возраст респондентов составил 54,3 ± 9,88 лет. Всего городских жителей обследовано 1109 человек, сельских – 491 человек (средний возраст составил 54,05 ± 10,2 и 54,7 ± 9,05 лет соответственно, $p = 0,206$). Всего женщин было 1124, мужчин – 476 человек (средний возраст составил 54,9 ± 9,75 и 52,6 ± 10,0 лет соответственно, $p = 0,00002$, таблица).

Таблица. Половозрастной состав выборки в зависимости от места проживания, %

Table 1. The sex and age composition of sample depending on the place of residence, %

Пол Gender	Мужчины Men			Женщины Women			Всего Total
	35–49 лет/ years	50–59 лет/ years	60–70 лет/ years	35–49 лет/ years	50–59 лет/ years	60–70 лет/ years	
Город City	8,7	5,8	5,9	15,3	13,4	20,2	69,3
Село Village	2,4	4,1	2,9	5,4	8,6	7,4	30,7
Всего Total	11,1	9,9	8,7	20,7	21,9	27,6	100

Основной метод исследования – социологический опрос, который предусматривал определение уровня образования: не высшее (начальное образование, среднее образование, профессиональные училища, техникумы, колледжи), высшее (высшее учебное заведение); семейного положения – одинокие (в разводе, вдовец/вдова, ни-

когда не были в браке, раздельное проживание), семейные (замужем/женат или проживающие в гражданском браке); ежемесячного уровня доходов в рублях на одного участника. Данные по частоте потребления 160 наименований продуктов питания получены интервьюированием респондентов с использованием адаптированной к России международной анкеты полуколичественной оценки частоты потребления продуктов питания взрослым населением (Questionnaire Food Frequency). Данная анкета в последние десятилетия зарекомендовала себя как качественный и надежный продукт, позволяющий статистически значимо оценить рацион питания населения. На основе имеющейся информации по частоте потребления продуктов можно рассчитывать уровни поступления в организм основных питательных веществ (белки, жиры, углеводы), их качественный состав (животные, растительные и т. д.), витамины, микроэлементы [8]. В процессе обработки данных продукты, имеющие схожие характеристики, были объединены в группы: молочные продукты; фрукты; овощи; яйца/мясо; картофель, злаки; супы; напитки; сладости; чипсы/сухарики; орехи; соусы; масло для приготовления. Для подсчета частоты потребления той или иной группы продуктов присваивались баллы: никогда, реже одного раза в месяц – 1 балл; 1–3 раза в месяц – 2 балла; 1 раз в неделю – 3 балла; 2–4 раза в неделю – 4 балла; 5–6 раз в неделю – 5 баллов; 1 раз в день – 6 баллов; 2–3 раза в день – 7 баллов; 4–5 раз в день – 8 баллов; более 6 раз в день – 9 баллов. Аналогичную систему оценки применяли и зарубежные исследователи [9].

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ STATISTICA 6.0. Количественные показатели (баллы) описывались с помощью медианы, максимального и минимального значения и интерквартильного размаха (ИР, Quartile Range). Оценка различий количественных показателей проводилась с помощью критерия Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса.

Для анализа данных сформированы группы по уровню доходов, исходя из параметров вариационного ряда: лица с уровнем дохода, попавшие в диапазон до 25-го перцентиля, характеризовались как респонденты с низким уровнем дохода (до 10 тысяч рублей в месяц на домохозяйство), от 25-го до 75-го перцентиля – лица со средним уровнем доходов (11–20 тысяч рублей в месяц),

выше 75-го перцентиля – с высоким уровнем доходов (более 20 тысяч рублей в месяц). Учитывая незначительный разброс данных, группы с низким и средним уровнем доходов были объединены в одну.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

В целом женщины чаще, чем мужчины потребляли молочные продукты (42,0 [22,0–2404,0], ИР = 11,0, против 41,0 [22,0–2407,0], ИР = 11,0, $p = 0,031$). Использование фруктов в пищу составляло 32,0 [16,0–1744,0], ИР = 10,0 и 29,0 [16–1751,0], ИР = 9,0 у женщин и мужчин соответственно ($p = 0,000$), также как и употребление фруктов в сезон чаще встречалось среди женского населения, чем среди мужского. Яйца и мясные продукты чаще предпочитали мужчины, чем женщины (48,0 [26,0–87,0], ИР = 12,0 у мужчин и 44,0 [21,0–112,0], ИР = 12,0 – у женщин, $p = 0,000$). Потребление супов составляло 16,5 [7,0–37,0], ИР = 6,0 и 16,0 [7,0–49,0], ИР = 5,0 у мужчин и женщин соответственно, ($p = 0,019$); напитков – 29,0 [13,0–50,0], ИР = 7,0 у мужчин, 27,0 [10,0–46,0], ИР = 6,0 – у женщин, ($p = 0,000$). Однако при разделении данной группы на алкогольную и неалкогольную продукцию было выявлено, что мужчины в среднем чаще, чем женщины предпочитают алкогольные напитки: 4,0 [3,0–14,0], ИР = 3 и 3,0 [3,0–14,0], ИР = 1 соответственно, ($p = 0,000$). Употребление соусов у мужчин было 7,0 [3,0–21,0], ИР = 5,0, у женщин – 6,0 [3,0–21,0], ИР = 5,0, ($p = 0,000$). Использование в пищу овощей превалировало среди лиц женского пола (74,0 [34,0–190,0], ИР = 23,0 против 70,0 [35,0–136,0], ИР = 22,0 у мужчин, $p = 0,000$), за исключением термически обработанных овощей, которое не имело статистически значимых гендерных различий (31,0 [13,0–86,0], ИР = 11,0 у женщин и 30,0 [13,058,0], ИР = 11,0 у мужчин, $p = 0,083$).

Респонденты старшей возрастной группы (60–70 лет) чаще потребляли овощи, независимо от сезона и способа приготовления (сырые и приготовленные). Лица младшей возрастной группы (35–49 лет) чаще, чем остальные предпочитали продукты животного происхождения, картофель, безалкогольные и алкогольные напитки, чипсы/сухарики и соусы (рис. 1).

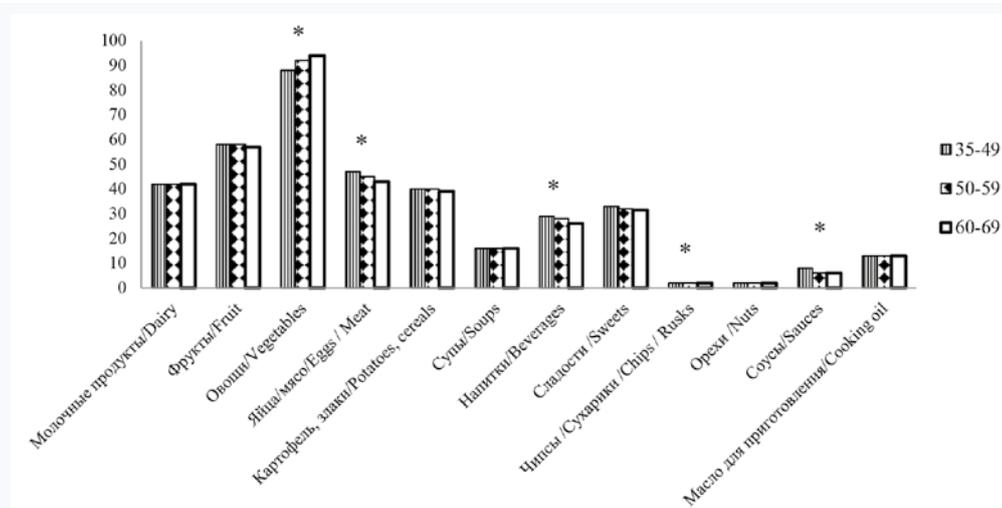


Рис. 1. Частота потребления различных групп продуктов в баллах (медиана) в зависимости от возраста, * – $p \leq 0,05$
Fig. 1. The frequency of consumption of different food groups in points (median), depending on age, * – $p \leq 0.05$

Среди сельских жителей употребление в пищу как жирных, так и нежирных молочных продуктов было статистически значимо чаще, чем среди городских жителей. Медиана для жирных молочных продуктов составляла 15 [8,0–39,0], ИР = 7 баллов и 17,0 [8,0–882,0], ИР = 9 среди городских и сельских жителей соответственно, $p = 0,000$; нежирных молочных продуктов – 26,0 [14,0–68,0], ИР = 9 баллов и 24,0 [14,0–1526], ИР = 8 соот-

ветственно, $p = 0,000$. Потребление фруктов в целом среди сельских жителей было статистически значимо чаще, чем среди городских жителей (59,0 [24,0135,0] баллов, ИР = 20 и 57,0 [24,0–1782] баллов, ИР = 17, $p = 0,004$).

Однако городские жители чаще предпочитали фрукты в сезон (26,0 [8,0–72,0] баллов, ИР = 11 и 26,0 [8,0–56,0] баллов, ИР = 10, $p = 0,028$; рис. 2).

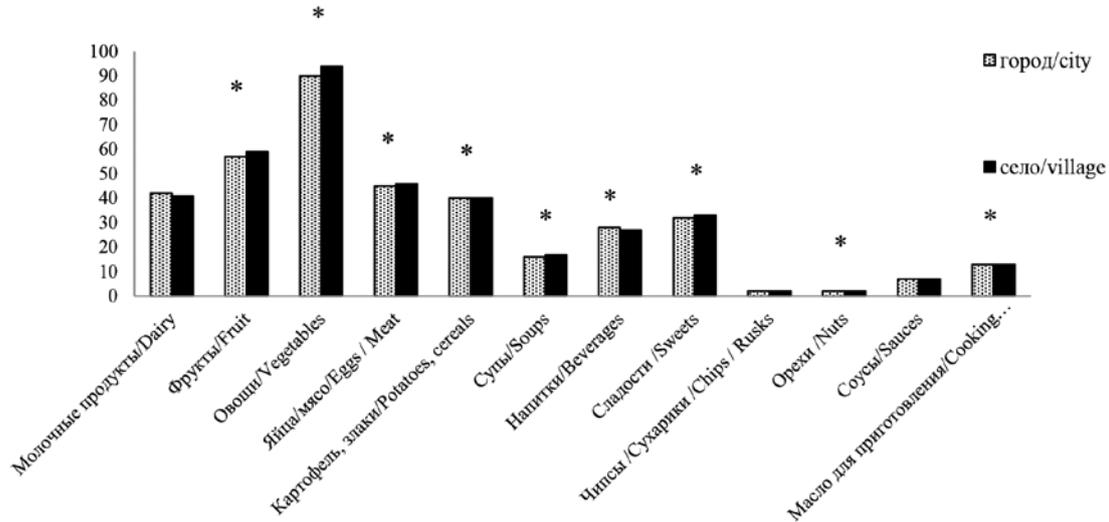


Рис. 2. Частота потребления различных групп продуктов в баллах (медиана) в зависимости от места проживания (город/село), * – $p \leq 0,05$
 Fig. 2. The frequency of consumption of different food groups in points (median), depending on the place of residence (city/village), * – $p \leq 0,05$

Использование в пищу овощей в целом наблюдалось статистически значимо чаще среди сельских, чем среди городских жителей, вне зависимости от сезона и способа их приготовления. Также сельские жители чаще, чем городские предпочитали продукты животного происхождения: 39,0 [18,0–90,0] баллов, ИР = 13, и 38,0 [19,0–97,0] баллов, ИР = 11, $p = 0,004$. Использование морепродуктов и рыбы не имело статистически значимых особенностей. Сельские жители также предпочитали чаще употреблять в пищу картофель, чем городские (25,0 [9,0–43,0] баллов, ИР = 7, против 24,0 [9,0–47,0] баллов, ИР = 7, $p = 0,000$). Потребление супов превалировало

среди жителей сельской местности (17,0 [7,0–49,0] баллов, ИР = 6), чем среди городской (16,0 [7,0–42,0] баллов, ИР = 5). Городские жители чаще, чем сельские предпочитали безалкогольные напитки (24,0 [10,0–41,0] балла, ИР = 6 против 23,0 [7,0–38,0] баллов, ИР = 5, $p = 0,005$). Частота употребления сладостей среди городских жителей составляла 32,0 [14,0–71,0] балла, ИР = 14, среди сельских – 33,0 [14,0–77,0] балла, ИР = 15, $p = 0,001$.

Молочные продукты статистически значимо чаще использовали в пищу лица с наличием высшего образования (рис. 3).

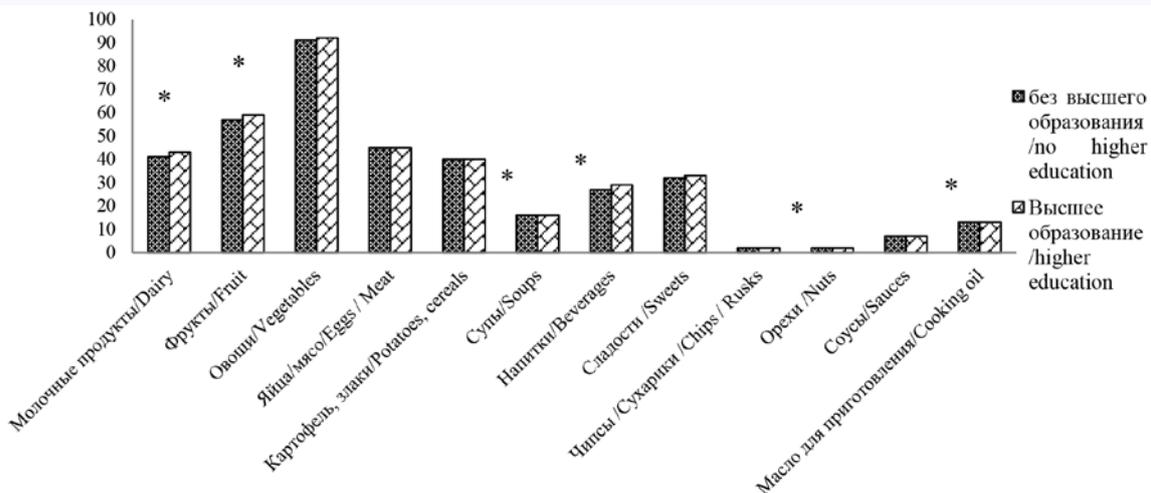


Рис. 3. Частота потребления различных групп продуктов в баллах (медиана) в зависимости от уровня образования, * – $p \leq 0,05$
 Fig. 3. The frequency of consumption of different food groups in points (median), depending on the level of education, * – $p \leq 0,05$

Фрукты не в сезон чаще предпочитали лица с наличием высшего образования (32,0 [16,0–62,0] балла, ИР = 11), чем респонденты с отсутствием высшего образования (31,0 [16,0–1751,0], ИР = 10), $p = 0,000$; фрукты в сезон: лица с высшим образованием – 27,0 [8,0–66,0] баллов, ИР = 10, участники исследования с отсутствием такого – 26,0 [8,0–72,0] баллов, ИР = 11, $p = 0,014$. Картофелю и супам отдавали предпочтение лица с отсутствием высшего образования. Крупы, алкогольные и безалкогольные напитки, орехи чаще потребляли лица с наличием высшего образования.

Лица с высоким доходом чаще, чем респонденты с низким уровнем доходов потребляли нежирные молочные продукты (26,0 [14,0–56,0] баллов, ИР = 8 против 25,0 [4,01526], ИР = 9, $p = 0,028$) и фрукты не в сезон (32,0 [16,058,0] балла, ИР = 11 против 31,0 [16,01751,0]

балла, ИР = 10, $p = 0,000$; рис. 4). Респонденты с высоким уровнем доходов предпочитали фрукты вне зависимости от сезона, овощи не в сезон и сырые овощи, а также продукты животного происхождения и морепродукты. Алкогольные и безалкогольные напитки, орехи использовали в пищу участники с высоким уровнем доходов.

Семейное положение также играло роль в формировании рациона населения: респонденты, имеющие партнера, чаще, чем лица, проживающие в одиночестве, потребляли жирные молочные продукты, фрукты в сезон, приготовленные овощи, продукты животного происхождения, морепродукты, хлебобулочные изделия, картофель, супы, алкогольные и безалкогольные напитки, чипсы/сухарики и соусы, а также чаще использовали масло для приготовления пищи (рис. 5).

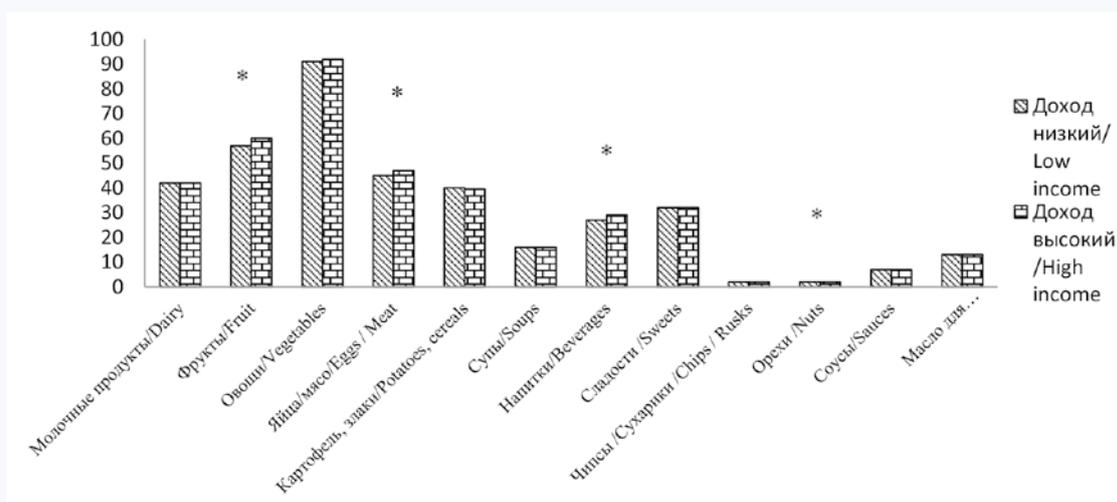


Рис. 4. Частота потребления различных групп продуктов в баллах (медиана) в зависимости от уровня доходов, * – $p \leq 0,05$
Fig. 4. The frequency of consumption of different food groups in points (median), depending on income level, * – $p \leq 0,05$

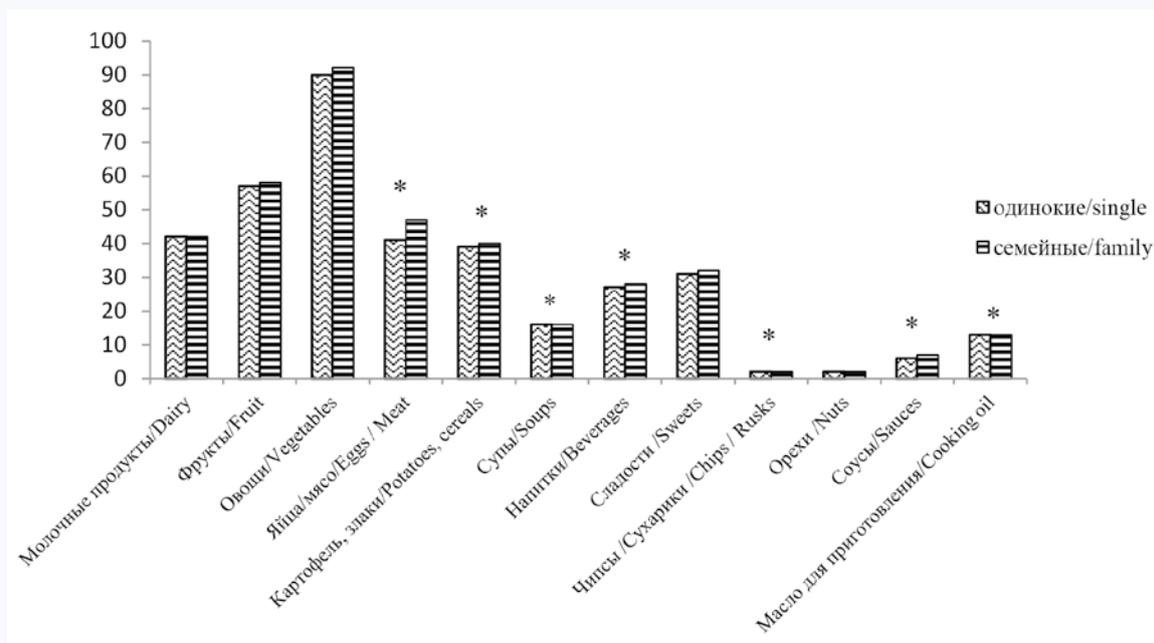


Рис. 5. Частота потребления различных групп продуктов в баллах (медиана) в зависимости от семейного положения, * – $p \leq 0,05$
Fig. 5. The frequency of consumption of different food groups in points (median), depending on marital status, * – $p \leq 0,05$

Обсуждение

В настоящей работе показано, лица с высоким уровнем доходов чаще потребляли такие группы продуктов, как фрукты, орехи, продукты животного происхождения и морепродукты, алкогольные и безалкогольные напитки в отличие от респондентов с низким уровнем доходов. В других исследованиях продемонстрировано, что группы с низким уровнем доходов предпочитали белый хлеб, картофель и макароны или рис и рафинированные крупы по сравнению с лицами с высоким уровнем доходов, которые отдавали предпочтение цельнозерновым продуктам. Также было показано, что более высокий уровень доходов тесно связан с потреблением фруктов и свежих овощей по сравнению с низким уровнем [10]. Кроме того, было определено, что уровень благосостояния влияет на потребление мяса и морепродуктов: высокий уровень связан с более частым потреблением постного мяса и морепродуктов, в то время как группы с низким уровнем доходов, как правило, потребляют больше жареной и консервированной рыбы и жирного мяса [11]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что семьи с низким доходом покупают недорогие продукты, тратят свои ограниченные ресурсы на насыщенные жиры, сладости и подслащенные напитки, и только минимальная часть доходов расходуется на фрукты, овощи, рыбу или постное мясо. Низкий уровень доходов ведет к выбору дешевых продуктов, которые состоят в основном из сахара, крахмала и насыщенных жиров [12]. Приведенные выше исследования демонстрируют значительную связь между рационом питания и уровнем доходов: чем ниже уровень доходов, тем скуднее рацион питания.

В данной работе также были выявлены гендерные и возрастные особенности рациона питания населения. Мужчины чаще женщин употребляли продукты животного происхождения (яйца, мясные продукты), рыбу и морепродукты, картофель, алкогольные напитки, чипсы/сухарики, соусы. Женщины чаще мужчин употребляли фрукты в сезон, овощи, крупы/злаки и масло. Однако, учитывая, что настоящая выборка представлена в основном женским населением, полученные гендерные различия следует интерпретировать с осторожностью. С возрастом увеличивалось потребление овощей, круп, супов, снижалось потребление продуктов животного происхождения, картофеля; алкогольных и безалкогольных напитков, чипсов/сухарики и соусов. Исследование, проведенное в США с участием взрослого населения, также выявило, что мужчины меньше, чем женщины потребляют фрукты и овощи [13]. Данные закономерности можно объяснить большей приверженностью женщин к соблюдению здорового рациона питания по сравнению с мужчинами [14], а потребление фруктов, овощей, злаков традиционно ассоциировалось с правильным стереотипом питания. То же можно сказать и о снижении потребления нездоровых продуктов, алкогольных напитков с возрастом – в старшей возрастной группе с высокой долей вероятности больше лиц, имеющих различные заболевания, требующие соблюдения определенных режимов питания [14].

Уровень образования также является важным фактором в выборе рациона питания населения. Низкий уровень образования является фактором риска рациона низкого качества, так как имеется недостаток знаний о диетах, благоприятных для здоровья [15]. Однако высшее образование также не всегда гарантирует привер-

женность респондентов к здоровой диете. Теоретически более высокий уровень образования может быть связан с более напряженной работой, меньшим количеством свободного времени для приготовления пищи и, следовательно, с большей тенденцией к потреблению готовых блюд или фастфуда [16]. Тем не менее в недавнем исследовании, проведенном Н.А. Hiza и соавт., было продемонстрировано, что взрослые с высшим образованием имеют более высокие баллы по потреблению фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов [17]. Данные, полученные в настоящем исследовании, также имеют противоречивый характер: картофель и супы чаще потребляли лица с отсутствием высшего образования, а фрукты, крупы, алкогольные и безалкогольные напитки, орехи – лица с наличием высшего образования. Для дальнейшего анализа полученных данных требуется более детальное изучение причин рациона респондентов: играет ли в данной ситуации роль отсутствие знаний о рациональном питании либо нехватка средств в связи с низким уровнем доходов у лиц без высшего образования.

Условия проживания (городская или сельская местность) также определяли различия в рационе населения. Сельские жители по сравнению с городскими жителями больше потребляли молочных продуктов, фруктов не в сезон, овощей, продуктов животного происхождения, картофеля, супов, сладостей. Городские жители по сравнению с сельскими чаще потребляли фрукты в сезон, безалкогольные напитки, орехи. По данным нескольких работ, проживание в городской местности было значительно связано с более высоким разнообразием рациона питания и потреблением пищи животного происхождения. Также было показано, что люди с низким уровнем доходов и проживающие в сельской местности используют нездоровые методы консервации продуктов питания (соль и копчение) и, таким образом, вынуждены потреблять менее здоровые продукты, чем жители городов [18]. По данным Global Dietary Database (GDD), показатели здоровой диеты в целом были выше в городских районах и среди более образованных слоев населения, в то время как показатели нездоровой диеты были выше в сельской местности и в менее образованных слоях [19]. В то же время жители сельских территорий, как правило, занимаются сельским хозяйством и выращиванием овощей, фруктов, ягод и должны иметь больше доступа к молочным, мясным продуктам и овощам, фруктам и ягодам в сезон. Очевидно, низкий уровень доходов вынуждает эти слои населения использовать данные продукты для продажи. Следовательно, данная работа также подтверждает важную роль социально-экономических условий проживания населения в формировании рациона питания и обосновывает необходимость в более детальном изучении социально-экономической составляющей как фактора риска развития алиментарных заболеваний.

Известно, что наличие семьи способствует более разнообразному и здоровому рациону питания [20], что также было подтверждено данной работой: респонденты с наличием семьи чаще, чем одинокие лица потребляли фрукты в сезон, овощи, продукты животного происхождения, рыбу и морепродукты, супы, безалкогольные напитки.

Доказано, что социально уязвимые слои населения имеют высокую смертность от алиментарно-зависимых заболеваний: кардиоваскулярной патологии, сахарного

диабета [1]. Как показывает настоящая работа, лица с низким социальным статусом потребляют меньше овощей, фруктов, злаков и в то же время больше сладостей, чипсов/сухарики и картофеля. Полученные знания об особенностях питания конкретных групп населения должны лечь в основу профилактических программ, направленных на рационализацию питания лиц с низким социально-экономическим статусом, тем самым, на сокращение заболеваемости основными неинфекционными заболеваниями.

Литература

1. Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., McQueen M., Dagenais G., Wielgosz A. et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):774–787. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30283-8.
2. Menezes M.C., Costa B.V., Oliveira C.D., Lopes A.C. Local food environment and fruit and vegetable consumption: An ecological study. *Prev. Med. Rep.* 2016;5:13–20. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.10.015.
3. Psaltopoulou T., Hatzis G., Papageorgiou N., Androulakis E., Briasoulis A., Tousoulis D. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic J. Cardiol.* 2017;58(1):32–42. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.022.
4. Kuddus M.A., Tynan E., McBryde E. Urbanization: a problem for the rich and the poor? *Public Health Rev.* 2020;41:1. DOI: 10.1186/s40985-019-0116-0.
5. Costa B.V.L., Menezes M.C., Oliveira C.D.L., Mingoti S.A., Jaime P.C., Caiiffa W.T. et al. Does access to healthy food vary according to socioeconomic status and to food store type? An ecologic study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):775. DOI: 10.1186/s12889-019-6975-y.
6. РИАРЕЙТИНГ. URL://www.riarating.ru/infografika/20190708/630129839.html.
7. Kish L. Survey sampling. New York: John Wiley and Sons; 1965:643.
8. El Kinany K., Garcia-Larsen V., Khalis M., Deoula M.M.S., Benslimane A., Ibrahim A. et al. Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults. *Nutr. J.* 2018;17(1):61. DOI: 10.1186/s12937-018-0368-4.
9. Gosadi I.M., Alatar A.A., Otayf M.M., AlJahani D.M., Ghabbani H.M., Al-Rajban W.A. et al. Development of a Saudi Food Frequency Questionnaire and testing its reliability and validity. *Saudi Med. J.* 2017;38(6):636–641. DOI: 10.15537/smj.2017.6.20055.
10. Miller V., Yusuf S., Chow C.K., Dehghan M., Corsi D.J., Lock K. et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob. Health.* 2016;4(10):e695–703. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30186-3.
11. Neff R.A., Edwards D., Palmer A., Ramsing R., Righter A., Wolfson J. Reducing meat consumption in the USA: a nationally representative survey of attitudes and behaviours. *Public Health Nutr.* 2018;21(10):1835–1844. DOI: 10.1017/S1368980017004190.

References

1. Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., McQueen M., Dagenais G., Wielgosz A. et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):774–787. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30283-8.
2. Menezes M.C., Costa B.V., Oliveira C.D., Lopes A.C. Local food environment and fruit and vegetable consumption: An ecological study. *Prev. Med. Rep.* 2016;5:13–20. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.10.015.
3. Psaltopoulou T., Hatzis G., Papageorgiou N., Androulakis E., Briasoulis A., Tousoulis D. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic J. Cardiol.* 2017;58(1):32–42. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.022.
4. Kuddus M.A., Tynan E., McBryde E. Urbanization: a problem for the rich and the poor? *Public Health Rev.* 2020;41:1. DOI: 10.1186/s40985-019-0116-0.
5. Costa B.V.L., Menezes M.C., Oliveira C.D.L., Mingoti S.A., Jaime P.C., Caiiffa W.T. et al. Does access to healthy food vary according to socioeconomic status and to food store type? An ecologic study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):775. DOI: 10.1186/s12889-019-6975-y.

Выводы

Социально-экономические условия влияют на характер питания населения: лица, проживающие в городской местности, с высоким уровнем доходов и образования, наличием семьи, а также женщины и представители старшей возрастной группы чаще потребляют фрукты, овощи и злаки, чем респонденты, проживающие в сельской местности, с низким уровнем доходов и образования или отсутствием семьи.

12. Okop K.J., Ndayi K., Tsolekile L., Sanders D. Low intake of commonly available fruits and vegetables in socio-economically disadvantaged communities of South Africa: influence of affordability and sugary drinks intake. *BMC Public Health.* 2019;19(1):940. DOI: 10.1186/s12889-019-7254-7.
13. Heo M., Kim R.S., Wylie-Rosett J., Allison D.B., Heymsfield S.B., Faith M.S. Inverse association between fruit and vegetable intake and BMI even after controlling for demographic, socioeconomic and lifestyle factors. *Obes. Facts.* 2011;4(6):449–455. DOI: 10.1159/000335279.
14. Micha R., Khatibzadeh S., Shi P., Andrews K.G., Engell R.E., Mozafarian D. et al. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008705. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008705.
15. Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Образовательный статус и характер питания взрослого населения РФ. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(5):80–89. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-5-80-89.
16. Hidaka B.H., Hester C.M., Bridges K.M., Daley C.M., Greiner K.A. et al. Fast food consumption is associated with higher education in women, but not men, among older adults in urban safety-net clinics: A cross-sectional survey. *Prev. Med. Rep.* 2018;12:148–151. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.09.005.
17. Hiza H.A., Casavale K.O., Guenther P.M., Davis C.A. Diet quality of americans differs by age, sex, race/ethnicity, income, and education level. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013;113:297–306. DOI: 10.1016/j.jand.2012.08.011.
18. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Тарасов В.И., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Городская и сельская модели питания: есть ли различия? Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(4):77–85. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-77-85.
19. O'Hearn M., Imamura F., Cudhea F., Onopa J., Reedy J., Shi P. et al. The state of diet quality globally: a systematic assessment of worldwide dietary patterns using the global dietary database (P10-045-19). *Curr. Dev. Nutr.* 2019;3(1):nzz034.P10-045-19. DOI: 10.1093/cdn/nzz034.P10-045-19.
20. Kim A., Lee J.A., Park H.S. Health behaviors and illness according to marital status in middle-aged Koreans. *J. Public Health (Oxf).* 2018;40(2):e99–106. DOI: 10.1093/pubmed/ffdx071.

6. РИАРАТИНГ (In Russ.). URL://www.riarating.ru/infografika/20190708/630129839.html.
7. Kish L. Survey sampling. New York: John Wiley and Sons; 1965:643.
8. El Kinany K., Garcia-Larsen V., Khalis M., Deoula M.M.S., Benslimane A., Ibrahim A. et al. Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults. *Nutr. J.* 2018;17(1):61. DOI: 10.1186/s12937-018-0368-4.
9. Gosadi I.M., Alatar A.A., Otayf M.M., AlJahani D.M., Ghabbani H.M., Al-Rajban W.A. et al. Development of a Saudi Food Frequency Questionnaire and testing its reliability and validity. *Saudi Med. J.* 2017;38(6):636–641. DOI: 10.15537/smj.2017.6.20055.
10. Miller V., Yusuf S., Chow C.K., Dehghan M., Corsi D.J., Lock K. et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob. Health.* 2016;4(10):e695–703. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30186-3.
11. Neff R.A., Edwards D., Palmer A., Ramsing R., Righter A., Wolfson J. Reducing meat consumption in the USA: a nationally representative survey of attitudes and behaviours. *Public Health Nutr.* 2018;21(10):1835–1844. DOI: 10.1017/S1368980017004190.
12. Okop K.J., Ndayi K., Tsolekile L., Sanders D. Low intake of common-

- ly available fruits and vegetables in socio-economically disadvantaged communities of South Africa: influence of affordability and sugary drinks intake. *BMC Public Health*. 2019;19(1):940. DOI: 10.1186/s12889-019-7254-7.
13. Heo M., Kim R.S., Wylie-Rosett J., Allison D.B., Heymsfield S.B., Faith M.S. Inverse association between fruit and vegetable intake and BMI even after controlling for demographic, socioeconomic and lifestyle factors. *Obes. Facts*. 2011;4(6):449–455. DOI: 10.1159/000335279.
 14. Micha R., Khatibzadeh S., Shi P., Andrews K.G., Engell R.E., Mozafarian D. et al. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008705. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008705.
 15. Karamnova N.S., Maksimov S.A., Shalnova S.A., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. et al. Educational and nutritional status of the adult population of the Russian Federation. The results of an epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):80–89 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-5-80-89.
 16. Hidaka V.H., Hester C.M., Bridges K.M., Daley C.M., Greiner K.A. et al. Fast food consumption is associated with higher education in women, but not men, among older adults in urban safety-net clinics: A cross-sectional survey. *Prev. Med. Rep.* 2018;12:148–151. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.09.005.
 17. Hiza H.A., Casavale K.O., Guenther P.M., Davis C.A. Diet quality of Americans differs by age, sex, race/ethnicity, income, and education level. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013;113:297–306. DOI: 10.1016/j.jand.2012.08.011.
 18. Karamnova N.S., Shalnova S.A., Tarasov V.I., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. et al. Urban and rural dietary patterns: are there differences? The results of the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):77–85 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-77-85.
 19. Hearn M., Imamura F., Cudhea F., Onopa J., Reedy J., Shi P. et al. The state of diet quality globally: a systematic assessment of worldwide dietary patterns using the global dietary database (P10-045-19). *Curr. Dev. Nutr.* 2019;3(1):nzz034.P10-045-19. DOI: 10.1093/cdn/nzz034.P10-045-19.
 20. Kim A., Lee J.A., Park H.S. Health behaviors and illness according to marital status in middle-aged Koreans. *J. Public Health (Oxf)*. 2018;40(2):e99–106. DOI: 10.1093/pubmed/idx071.

Информация о вкладе авторов

Цыганкова Д.П. – сбор и анализ литературных данных, материала, формирование концепции статьи, написание статьи.

Максимов С.А. – формирование концепции статьи, статистический анализ.

Куракин М.С. – формирование концепции статьи.

Индукеева Е.В. – сбор материала, введение в базу данных.

Артамонова Г.В. – методическая оценка проведенных исследований, анализ материала.

Барбараш О.Л. – общее руководство, методическая оценка проведенных исследований, анализ материала.

Information on author contributions

Tsygankova D.P. – collection and analysis of literature and study material, article conceptualization, and writing the manuscript.

Maksimov S.A. – article conceptualization and statistical analysis.

Kurakin M.S. – article conceptualization.

Indukaeva E.V. – collection of material and data entry to the database.

Artamonova G.V. – methodological assessment of performed studies and data analysis.

Barbarash O.L. – general supervision, methodological assessment of performed studies, and data analysis.

Сведения об авторах

Цыганкова Дарья Павловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6136-0518.

E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Максимов Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0545-2586.

E-mail: m1979sa@yandex.ru.

Куракин Михаил Сергеевич, д-р техн. наук, профессор кафедры технологии и организации общественного питания, Кемеровский государственный университет. ORCID 0000-0002-2170-1821.

E-mail: kurakin1979@mail.ru.

Индукеева Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6911-6568.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Артамонова Галина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора научной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: olb61@mail.ru.

Information about the authors

Darya P. Tsygankova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6136-0518.

E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Sergey A. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-0545-2586.

E-mail: m1979sa@yandex.ru.

Mikhail S. Kurakin, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Technology and Organization of Public Catering, Kemerovo State University. ORCID 0000-0002-2170-1821.

E-mail: kurakin1979@mail.ru.

Elena V. Indukaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6911-6568.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Galina V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department for Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Deputy Director of Scientific Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State University. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: olb61@mail.ru.

✉ **Darya P. Tsygankova**, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Received January 24, 2020

✉ **Цыганкова Дарья Павловна**, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Поступила 24.01.2020

**План тематических выпусков
Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины
на 2020/2021 годы**

2020

Цифровые технологии в клинической медицине

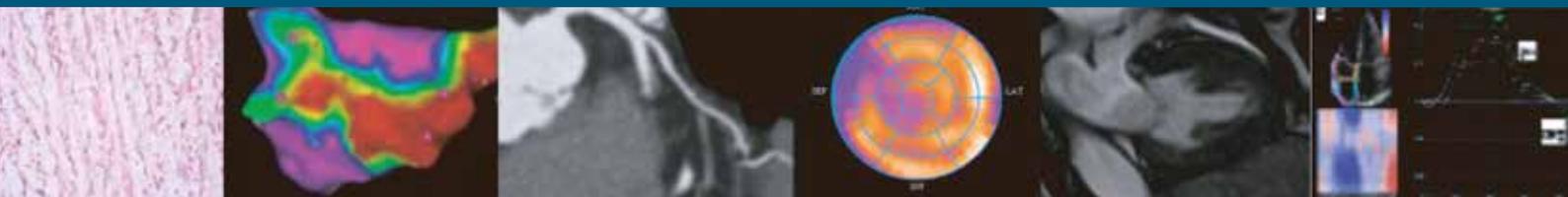
2021

Новые технологии хирургического лечения
социально значимых заболеваний

Иммунитет, воспаление и регенерация
в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет
и висцеральное ожирение (метаболический синдром)

Генетические аспекты патогенеза и патоморфоза
социально значимых заболеваний



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

3'2020
Том 35