



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ

4'2024
Том 39

К 300-летию Российской академии наук



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 39, № 4, 2024

К 300-летию Российской академии наук

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Journal is published from 1996 quarterly

Volume 39, No. 4, 2024

To the 300th Anniversary of the Russian Academy of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От главного редактора

9 From the editor-in-chief

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Попова А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Солтанакхметова А.Д., Фальковская А.Ю.
Функциональная значимость стенозов коронарных артерий: роль артериальной гипертензии (обзор литературы)

10 Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Pekarskiy S.E., Zybanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Popova A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A., Soltanakhmetova A.D., Falkovskaya A.Yu.
Functional significance of coronary artery stenosis: the role of arterial hypertension (literature review)

Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Чернышов Н.А., Гусакова С.В., Ковалев И.В.
Дисфункция периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении: роль газотрансмиттера сероводорода (обзор литературы)

18 Birulina Ju.G., Voronkova O.V., Ivanov V.V., Buyko E.E., Chernyshov N.A., Gusakova S.V., Kovalev I.V.
Dysfunction of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome and obesity: the role of the gasotransmitter hydrogen sulfide (literature review)

Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Алексеева Е.О., Карпов Р.С.
Физиология детского сердца и патогенетические механизмы, оказывающие влияние на процесс роста и развития сердечно-сосудистой системы у рожденных преждевременно: современный взгляд на проблему

26 Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Alekseeva E.O., Karpov R.S.
Pediatric heart physiology and pathogenetic mechanisms affecting the process of growth and development of the cardiovascular system premature infants: a modern view at the problem

Марзоль Е.А., Дворниченко М.В., Зиновьев Е.А., Жернаков Д.Е., Хлусов И.А.
Применение диффузионных камер для макрокапсуляции клеток: от концепции до клинических испытаний (обзор литературы)

38 Marzol E.A., Dvornichenko M.V., Zinovyyev E.A., Zhernakov D.E., Khlusov I.A.
Application of diffusion chambers for cell macroencapsulation: from concept to clinical trials (literature review)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Терещенко А.С., Меркулов Е.В.
Сравнение эффективности и безопасности длительной и сокращенной двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование

47 Tereshchenko A.S., Merkulov E.V.
Comparison of the efficacy and safety of prolonged and reduced antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a clinical trial

Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Марченко А.В., Арутюнян В.Б., Чернов И.И., Комаров Р.Н., Тлисов Б.М., Гамзаев А.Б., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Зыбин А.А., Кдралиева Н.В., Хайганов И.Р., Рамазанова Н.Э., Энгиноев С.Т.
Сравнение результатов неокуспидализации аортального клапана (операция Ozaki) с биопротезированием аортального клапана у пациентов с узким фиброзным кольцом: многоцентровое ретроспективное исследование

56 Kadyraliev B.K., Belov V.A., Marchenko A.V., Arutyunyan V.B., Chernov I.I., Komarov R.N., Tlissov B.M., Gamzaev A.B., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Zybin A., Kdraliev N.V., Khayganov I.R., Ramazanova N.E., Enginoev S.T.
Comparison of the results of aortic valve neocuspidalization (Ozaki procedure) with aortic valve bioprosthetics in patients with a narrow aortic annulus: a multicenter retrospective study

Утегенов Р.Б., Сапожников С.С., Каштанов М.Г., Шадрин А.А., Бессонов И.С.
Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на Крайнем Севере

66 Utegenov R.B., Sapozhnikov S.S., Kashtanov M.G., Shadrin A.A., Bessonov I.S.
Features of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease Residing in the Far North

Енина Т.Н., Широков Н.Е., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Костерин М.Д., Ярославская Е.И., Гапон Л.И.
Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

75 Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Kosterin M.D., Yaroslavskaya E.I., Gapon L.I.
Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction

Дмитрюков А.А.
FoxP3+ Т-регуляторные лимфоциты жировой ткани при различной выраженности коронарного атеросклероза у пациентов кардиохирургического профиля

84 Dmitriukov A.A.
FoxP3+ T-regulatory lymphocytes in adipose tissue of cardiac surgery patients with different severity of coronary atherosclerosis

Бормышев А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В.
Диагностическое значение карт плотности легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы

92 Bormyshev A.V., Morozova T.G., Kovalev A.V.
Diagnostic value of lung tissue density maps based on computed tomography data in patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital

Бородулина Е.А., Ураксина М.В., Еременко Е.П., Ларионова Т.М., Герасимов А.Н.
Формирование режимов лечения у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза легких

100 Borodulina E.A., Uraksina M.V., Eremenko E.P., Larionova T.M., Gerasimov A.N.
Formation of treatment regimens in newly diagnosed patients before confirming the diagnosis of pulmonary tuberculosis

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г.
Характеристика субпопуляций моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких

Стефаненко А.В., Багрий А.Э., Орехова А.О., Ефременко В.А., Михайличенко Е.С., Супрун Е.В., Реброва С.А., Стефаненко Е.Р.
Эффективность различных подходов в лечении периферических нейропатий у лиц с сахарным диабетом 2-го типа

Ваганов А.Г., Кузнецов М.Р., Лисицкий Д.А., Романенко Н.В., Артыков А.Б., Гавриленко А.В.
Перспективное исследование роли метода интраоперационной люминесцентной спектроскопии в выполнении изолированной профундопластики в гибридной хирургии критической ишемии нижней конечности

Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Демкин В.П., Акинина М.Д., Мельничук С.В., Руденко Т.В., Смаглий Л.В., Демкин О.В., Вишневецкая Я.Б., Труханов А.Е.
Особенности билатеральных отолитовых реакций у пациентов с нарушением равновесия вестибулярного генеза

Хазова Е.В.
Отдаленный прогноз хронической сердечной недостаточности: значение полиморфизма rs1143634 гена интерлейкина-1 β

Калюта Т.Ю., Федонников А.С.
Оценка качества медицинской помощи и клинического прогноза у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, с учетом модифицируемых факторов риска: обоснование и дизайн исследования

Соколов А.А., Варваренко В.И., Егунов О.А., Сморгон А.В.
Форма и функция левого предсердия после хирургической и эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Асанов М.А., Поддубняк А.О., Мухамадияров Р.А., Синицкая А.В., Хуторная М.В., Синицкий М.Ю.
Комплексная оценка субхронического низкодозового воздействия доxorубина на модели крыс линии Wistar

Поздняков Д.И., Вихорь А.А.
Антиоксидантная активность триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера у крыс Wistar

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Бобылева Е.Т., Третьяков С.В., Теляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Филиппов А.А.
Стратификация риска и первичная профилактика кардиотоксичности химиотерапии

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Перфильева Д.Ю., Бойков В.А., Деев И.А., Шибалков И.П., Милькевич М.Н., Барановская С.В., Сиротина А.С., Бабешина М.А., Емельянова Н.А.
Эпидемиологические особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Томской области в первый год пандемии

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Дадашев А.Ш., Кафаров Э.С., Зенин О.К., Милтых И.С.
Исследование функциональных характеристик различных типов бифуркаций внутриорганных артерий селезенки

107 Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Sheludko E.G.
Characteristics of monocyte subpopulations in peripheral blood of the patients with chronic obstructive pulmonary disease

115 Stefanenko A.V., Bagriy A.E., Orekhova A.O., Efremenko V.A., Mikhailichenko E.S., Suprun E.V., Rebrova S.A., Stefanenko E.R.
The effectiveness of various approaches in the treatment of peripheral neuropathies in people with type 2 diabetes mellitus

125 Vaganov A.G., Kuznetsov M.R., Lisitskiy D.A., Nochnoy M.S., Romanenko N.V., Artykov A.B., Gavrilenko A.V.
A prospective study of the method of intraoperative luminescent spectroscopy in the application of isolated profundoplasty in hybrid surgery of critical ischemia of the lower limb

134 Grebenyuk O.V., Svetlik M.V., Alifirova V.M., Demkin V.P., Akinina M.D., Melnichuk S.V., Rudenko T.V., Smaglyi L.V., Demkin O.V., Vishnevskaya Ya.B., Trukhanov A.E.
Specific features of bilateral otolith manifestations in patients with vestibular balance disorder

142 Khazova E.V.
Long-term prognosis of chronic heart failure: the significance of the rs1143634 polymorphism of the interleukin-1 β gene

150 Kalyuta T.Yu., Fedonnikov A.S.
Clinical study protocol on assessment of quality of medical care and clinical prognosis in patients who underwent myocardial revascularization accounting modifiable risk factors

162 Sokolov A.A., Varvarenko V.I., Egunov O.A., Smorgon A.V.
Left atrial shape and function after endovascular and surgery atrial septal defects correction in children

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

171 Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Muhamadiyarov R.A., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Sinitskiy M.Yu.
Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model

180 Pozdnyakov D.I., Vichor A.A.
Antioxidant activity of trimethoxy-substituted monocarbonyl analogues of curcumin in experimental Alzheimer's disease in Wistar rats

CLINICAL CASES

187 Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobileva E.T., Tretyakov S.V., Telyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Filippov A.A.
Risk stratification and primary prevention of cardiotoxicity of chemotherapy

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

194 Perfilava D.Yu., Boykov V.A., Deev I.A., Shibalkov I.P., Milkevich M.N., Baranovskaya S.V., Sirotina A.S., Babeshina M.A., Emelyanova N.A.
Epidemiological features of the spread of new coronavirus infection (COVID-19) in the Tomsk region in the first year of the pandemic

DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

205 Dadashv A. Sh., Kafarov E.S., Zenin O.K., Milytkh I.S.
Study of functional properties of different bifurcation types of the splenic vasculature

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины / Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

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.

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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

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 Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=56436
<https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

Rostislav S. Karpov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National
Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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 Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=149197
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian
Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

И. А. Трубачева,

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

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=454487
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research
Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР / SCIENTIFIC EDITOR

С. Е. Пекарский,

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

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=405896
<http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

Stanislav E. Pekarsky, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research
Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А.Ю.Фальковская,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/404/falkovskaja-alla-jujevna>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=568594&p_ubrole=100&show_refs=1&show_option=0
<http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

Alla Yu. Falkovskaya

M. D., Dr. Sci. (Med.)
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

С. И. Карась, <https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук, доцент
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Sergey I. Karas, M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology
Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Tomsk, Russia

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Н. Д. Анфиногорова,

<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>

Nina D. Anfinogenova,

M.D., Dr. Sci. (Med.). Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

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>

Galina V. Artamonova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Dmitriy N. Atochin,

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

M.D., Ph.D., Ass. Professor, Cardiology Division, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, 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>

Sergey A. Afanas'ev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

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>

Alla A. Boshchenko,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

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>

Alla A. Garganeeva,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Гафаров,

<http://iimed.ru/struktura-instituta/laboratorii/laboratoriya-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт терапии и профилак-

ческой медицины – филиал Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Valeriy V. Gafarov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

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>

Yury I. Greenstein,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

А. П. Дергилов,

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

д-р мед. наук, профессор

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>

Alexandr P. Dergilev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Б. Н. Козлов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

Boris N. Kozlov,

Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

С. М. Комиссарова,

https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618ffff27c_07e70a0e122918-1592

д-р мед. наук, доцент

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Svetlana M. Komissarova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Republic Scientific and Practice Centre "Cardiology", Minsk, Belarus Republic

О.В. Куделина

<https://ssmu.ru/about/employee/kudelina.ov%27>

д-р мед. наук, доцент. Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>

Olga V. Kudelina

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

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>

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>

Natalya P. Mitkovskaya,
M.D., Ph.D., Professor, Belarusian State Medical University, Minsk,
Belarus Republic

И. В. Осипова,
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>
д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет Министер-
ства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Irina V. Osipova,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University,
Barnaul, Russia

А. Н. Репин,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>
д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Alexei N. Repin,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk
National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Рябов
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>
д-р мед. наук, доцент
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Vyacheslav V. Ryabov,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Ю. Г. Самойлова,
https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase_id=15668
д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Мини-
стерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Iuliia G. Samoiloiva,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University,
Tomsk, Russia

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ottavio Alfieri,
<https://www.hsr.it/dottori/ottavio-alfieri>
M.D., Ph.D., Professor of Cardiac Surgery, Senior Consultant at San
Raffaele Scientific Institute, University Hospital, Milan, Italy
<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Л. И. Афтанас,
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Сибир-
ское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Lubomir I. Aftanas,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science,
Professor, Research Institute for Neuroscience and Medicine,
Novosibirsk, Russia

О. Л. Барбараш,
<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сер-
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Olga L. Barbarash,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science,
Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases, Kemerovo, Russia

А. В. Врублевский,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>
д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alexander V. Vrublevskiy,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National
Research Medical Center, Tomsk, Russia

H. Danenberg,
<https://www.radcliffcardiology.com/authors/haim-danenberg>
M.D., Ph.D., Professor, Head of Interventional Cardiology Unit,
Dept. of Cardiology at Hebrew University of Jerusalem – Hadassah,
Jerusalem, Israel

James M. Downey,
<https://www.southalabama.edu/colleges/com/departments/phys-cellbio/faculty.html>
Professor Emeritus, Department of Physiology and Cell Biology,
College of Medicine, University of South Alabama, Texas, USA
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

О. М. Драпкина,
<https://gncipm.ru/o-czentre/biografiya-direktora-czentra-o-m-drapkinoj.html>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр терапии и
профилактической медицины Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Oksana M. Drapkina
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Science, Professor, National Medical Research Center for Therapy and
Preventive Medicine, Moscow, Russia

А. В. Евтушенко,
<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii-otdel-xirurgii-serdcza-i-sosudov/>
д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сер-
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Alexey V. Evtushenko,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of
Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

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>

Vadim V. Kalyuzhin,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Jaroslav D. Kasprzak,

<https://esc365.escardio.org/person/1809>

M.D., Ph.D., Professor, Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska,

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

д-р биол. наук, профессор

Гейдельбергский университет, Томский государственный университет, Гейдельберг, Германия, Томск, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

О. С. Кобякова,

<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>

д-р мед. наук, профессор

Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Olga S. Kobyakova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

И. А. Ковалев,

<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Российской национальной исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

Igor A. Kovalev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia

Frantisek Kolar,

<https://www.fgu.cas.cz/en/departments/vyvojova-kardiologie>

Ph.D., Professor, Department of Developmental Cardiology, Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

<http://www.researcherid.com/rid/A-7852-2012>

Navin C. Nanda,

<https://iscu.org/president-dr-navin-nanda>

M.D., Ph.D., Professor

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>

Sergey A. Nekrylov,

Dr. Sci. (Hist.), Professor, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

Eli Ovsyshcher,

<https://esc365.escardio.org/person/294>

M.D., Ph.D., Professor (Em) of Medicine, Ben Gurion University, Beer-Sheva, Israel

Natesa G. Pandian

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Heart Valve Center, Tufts University School of Medicine, Boston, USA

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto,

<https://www.medicina.ulisboa.pt/todos-os-contactos>

M.D., Ph.D., Professor

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В. П. Пузырев,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Valeriy P. Puzirev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Medical Genetics Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В.А. Степанов,

<https://www.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/stepanov-vadim-anatolevich/>

д-р биол. наук, профессор, академик РАН

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

https://www.tnimc.ru/upload/personalii_files/stepanov.png

Vadim A. Stepanov,

Dr. Sci. (Biol.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

I. Feoktistov

<https://wag.app.vanderbilt.edu/PublicPage/Faculty/Details/26923>

M.D., Ph.D., Professor Emeritus

Cardiovascular Division, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin,

<https://hospital.uillinois.edu/find-a-doctor/leon-j-frazin>

M.D., The Division of Cardiology, University of Illinois, Chicago, USA

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik,

<https://esc365.escardio.org/person/72672>

M.D., Ph.D., Professor, Medical University of Lodz, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-2606-4005>

А. М. Чернявский,

<https://meshalkin.ru/direktor-tsentra>

д-р мед. наук, чл-корр. РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Alexander M. Chernyavskiy,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Е. Л. Чойнзонов,

<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>

Evgeny L. Chojnzonov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center;
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Е. В. Шляхто,

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр имени

В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Evgeny V. Shlyakhto,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, V. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Jan Janousek,

<https://esc365.escardio.org/person/6229>

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 г. 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.
History of publication of the journal	Regular publication of Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. 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.
Периодичность Frequency	Ежеквартально Quarterly
Префикс DOI DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Mass media registration certificate	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. The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020.
Стоимость одного выпуска The cost of one issue	Свободная цена Free price
Условия распространения материалов Content distribution terms	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Founder	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
Редакция Editorial office	Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru 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
Редакторы Editors	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translator	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Логистик Logistician	Д.А. Дедков D.A. Dedkov
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Original layout	ООО "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета
Printing house	634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36 Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	27.12.2024 December, 27, 2024

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2024
© Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2024

От главного редактора

Дорогие авторы и читатели журнала!

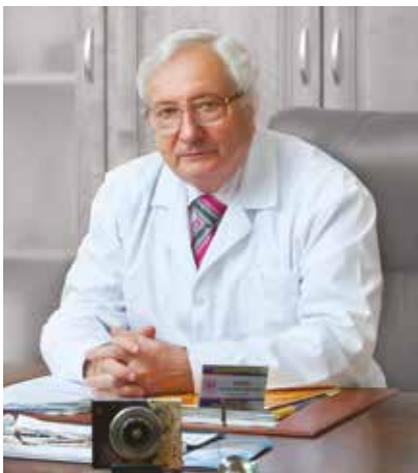
В четвертый номер «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» включены три обзора литературы, посвященных сердечно-сосудистой патологии, метаболическому синдрому, технологии иммуноизоляции при трансплантации. Традиционно в выпуске клинические исследования доминируют над экспериментальными работами и описанием клинических случаев. Среди представленных клинических наблюдений преобладают работы по кардиологии; три статьи касаются проблем бронхолегочной патологии; ряд публикаций посвящен вопросам неврологии, эндокринологии, генетики, хирургии. В двух экспериментальных исследованиях гипотезы проверены учеными на модели крыс, а клинический случай иллюстрирует важную проблему кардиотоксичности химиотерапии.

На 2025 г. запланирован выход одного тематического выпуска журнала по органопротекции, однако приоритеты редакционной коллегии остаются прежними – кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.

От лица редакционной коллегии выражаю огромную благодарность нашим рецензентам, которые, несмотря на занятость, взяли на себя тяжелый и ответственный труд по оценке представленных рукописей: чл.-корр. РАН Скопину И.И., д.б.н. Писаренко О.И., проф. Мирзояну Р.С., проф. Сокольской Н.О., проф. Усач Т.М., проф. Захаровой И.Н., д.м.н. Бернс С.А., д.м.н. Шмальцу А.А., д.м.н. Мирошниченко А.Г., д.м.н. Петухову А.Б., к.м.н. Дееву Р.В., к.м.н. Аксеновой А.В., к.э.н. Шибалкову И.П. (Москва); д.б.н. Малашичевой А.Б., к.м.н. Ионину В.А., к.м.н. Успенскому В.Е., к.б.н. Райко М.П. (Санкт-Петербург); проф. Мордовскому Э.А. (Архангельск); д.б.н. Еримбетову К.Т. (Боровск Калужской обл.); проф. Невзоровой В.А. (Владивосток); проф. Шолохову Л.Ф. (Иркутск); проф. Маянской С.Д. (Казань); д.м.н. Евтушенко А.В., д.м.н. Баздыреву Е.Д., проф. Игишевой Л.Н., к.м.н. Клышникову К.Ю., к.м.н. Халивопуло И.К. (Кемерово); д.м.н. Дроботу Д.Б., д.м.н. Поливановой Т.В. (Красноярск); д.м.н. Боровковой Н.Ю. (Нижний Новгород); проф. Дергилеву А.П., д.м.н. Богачеву-Прокофьеву А.В., проф. Усову В.Ю. (Новосибирск); д.м.н. Потапову А.Л. (Обнинск); проф. Базылеву В.В. (Пенза); к.б.н. Полюдовой Т.В. (Пермь); к.м.н. Седашкиной О.А. (Самара); д.м.н. Волковой С.Ю., д.м.н. Рейхерт Л.И. (Тюмень); проф. Машину В.В. (Ульяновск); д.м.н. Бабокину В.Е. (Чебоксары).

Большое спасибо ядру корпуса рецензентов, нашим коллегам из Томска: д.м.н. Саприной Т.В., д.б.н. Мильто И.В., проф. Чумаковой С.П., проф. Самойловой Ю.Г., проф. Капилевичу Л.В., д.ф.м.н. Шаповалову А.В., д.б.н. Кучер А.Н., д.м.н. Фальковской А.Ю., проф. Вечерскому Ю.Ю., проф. Гарганеевой Н.П., д.м.н. Нарыжной Н.В., д.м.н. Врублевскому А.В., д.м.н. Евтушенко В.В., д.м.н. Панфилову Д.С., проф. Репину А.Н., д.м.н. Козлову Б.Н., д.м.н. Завадовскому К.В., д.м.н. Свинцовой Л.И., д.м.н. Куделиной О.В., д.м.н. Ваизовой О.Е., д.м.н. Карасю С.И., к.т.н. Марголис Н.Ю., к.м.н. Петлину К.А., к.м.н. Гомбожаповой А.Э., к.м.н. Керчевой М.А., к.м.н. Зюбановой И.В., к.б.н. Иванову В.В., к.м.н. Андрееву С.Л., к.м.н. Затолокину В.В., к.м.н. Копьевой К.В., к.м.н. Кузнецову М.С., к.м.н. Егунову О.А., к.м.н. Богданову Ю.И., к.м.н. Хариной О.П., к.м.н. Саркисовой О.Л., к.м.н. Солдатенко М.В., к.м.н. Кузьмичкиной М.А.

Дорогие рецензенты, авторы и читатели нашего журнала! От всего сердца поздравляем вас с наступающими праздниками – Новым годом и Рождеством! Желаем огромных успехов во всех ваших добрых делах, гармонии в душе, крепкого здоровья!



**С уважением и надеждой
на продолжение сотрудничества,
главный редактор, академик РАН,
проф. Р.С. Карпов**



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17>
УДК 616.132.2-007.271:616.12-008.331.1(048.8)

Функциональная значимость стенозов коронарных артерий: роль артериальной гипертензии (обзор литературы)

**В.Ф. Мордовин, В.А. Личикаки, С.Е. Пекарский,
И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, Е.И. Солонская,
А.А. Попова, С.А. Хунхинова, И.А. Скомкина,
А.Д. Солтанахметова, А.Ю. Фальковская**

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

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время рассматривается как основной фактор риска развития атеросклероза эпикардиальных артерий, способствующий формированию не только структурных, но и функциональных изменений венечных сосудов, в том числе на уровне микроциркуляции.

Цель обзора: оценка влияния коронарной микрососудистой дисфункции (КМД) гипертензивного генеза на функциональную значимость стенозов магистральных коронарных артерий по данным измерения фракционного резерва кровотока (ФРК), а также анализ механизмов формирования КМД у данной категории больных. Метод измерения ФРК рассматривается в качестве стандарта для принятия решений о проведении реваскуляризации миокарда, что может повысить эффективность вмешательства. Однако результаты, имеющиеся к настоящему времени, неоднозначны, о чем свидетельствуют данные многочисленных метаанализов, представленных в работе. Не менее важным аспектом является оценка самостоятельного неблагоприятного прогностического значения КМД, что обуславливает актуальность разработки новых методов таргетного лечения, снижающих степень выраженности этих нарушений.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия; сердечно-сосудистый риск; ишемическая болезнь сердца; фракционный коронарный резерв; коронарная микрососудистая дисфункция.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках государственного задания ПНИ № 123051500131-6 от 15.05.2023 г.
Для цитирования:	Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Попова А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Солтанахметова А.Д., Фальковская А.Ю. Функциональная значимость стенозов коронарных артерий: роль артериальной гипертензии (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):10–17. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17 .

Functional significance of coronary artery stenosis: the role of arterial hypertension (literature review)

**Victor F. Mordovin, Valeria A. Lichikaki, Stanislav E. Pekarskiy,
Irina V. Zybanova, Musheg A. Manukyan, Ekaterina I. Solonskaya,
Anastasia A. Popova, Simzhit A. Khunkhinova, Irina A. Skomkina,
Aigerim D. Soltanakhmetova, Alla Yu. Falkovskaya**

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

✉ Личикаки Валерия Анатольевна, manankovalera@mail.ru.

Abstract

Arterial hypertension (AH) is currently considered as the main risk factor for the development of atherosclerosis of the epicardial arteries, contributing to the formation of not only structural, but also functional changes in the coronary vessels, including at the level of microcirculation.

Aim: To assess the influence of coronary microvascular dysfunction (CMD) of hypertensive origin on the functional significance of stenoses of the main coronary arteries according to measurements of fractional flow reserve (FFR), as well as to analyze the mechanisms of CMD formation in patients with coronary heart disease in combination with hypertension. The FFR measurement method is considered as a standard for making decisions about myocardial revascularization, which can increase the effectiveness of the intervention. However, the results available to date are still ambiguous, as evidenced by the results of numerous meta-analyses presented in the work. Equally important is the assessment of the independent unfavorable prognostic value of CMD, which makes it urgent to develop new targeted treatment methods that reduce the severity of these disorders.

Keywords:	arterial hypertension; cardiovascular risk; cardiac ischemia; fractional coronary reserve; coronary microvascular dysfunction.
Funding:	the research was carried out within the framework of the state assignment PNI No123051500131-6 от 15.05.2023.
For citation:	Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Pekarskiy S.E., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Popova A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A., Soltanakhmetova A.D., Falkovskaya A.Yu. Functional significance of coronary artery stenosis: the role of arterial hypertension (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):10–17. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17 .

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является общепризнанным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) с формированием обструктивных и необструктивных форм поражения эпикардиальных артерий. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о многогранном влиянии этой патологии не только на структурные, но и на функциональные изменения венечных сосудов, в том числе и на уровне микроциркуляции. Коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) гипертензивного генеза, обусловленная эндотелиальной дисфункцией с нарушением коронарной микрососудистой дилатации и повышенной активностью микрососудистых вазоконстрикторов, оказывает существенное влияние на функциональную значимость стенозов в магистральных артериях сердца по данным измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) [1–4].

Значимость определения фракционного коронарного резерва

Убедительные доказательства влияния системного артериального давления (АД) на показатели ФРК были получены у пациентов с АГ, имевших стенозы коронарных артерий 50–70% диаметра сосудов. Значительное снижение уровней АД под влиянием инфузии нитроглицерина приводило к возрастанию показателей ФРК, а в отдельных случаях они теряли свою гемодинамическую значимость после снижения АД под влиянием инфузии нитратов [5]. Это позволяет прийти к обоснованному заключению, что эффективное снижение уровней АД может иметь существенное значение для более точного определения ФРК и предотвращения ненужных коронарных вмешательств.

В течение длительного времени проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием стентирования проводится под контролем «оператор-за-

висимой» коронарной ангиографии, результаты которой часто приводят к переоцениванию или, наоборот, к недооценке тяжести стеноза коронарной артерии. Именно поэтому проведение ЧКВ под контролем ФРК в настоящее время приобретает большое клиническое значение.

По данным метаанализа, включившего 79 исследований с общим количеством участников порядка 60 тыс. человек, снижение коронарного кровотока увеличивает риск смерти в 3,7 раза, а риск нежелательных сердечно-сосудистых событий – в 3,4 раза у больных с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, в том числе с изолированной КМД, у пациентов с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью, трансплантацией сердца и сахарным диабетом (СД). При этом каждое снижение коронарного кровотока на 0,1 единицы связано с увеличением риска смерти на 16% [6].

Метод измерения ФРК был разработан в 1990-х годах для определения функционального значения ангиографически выраженного стеноза коронарной артерии с использованием измерения внутрикоронарного давления. В настоящее время ФРК является стандартом для принятия решений о ЧКВ, достигнув класса 1А, согласно американским и европейским рекомендациям.

ФРК используется для измерения давления кровотока в стенозированной артерии, через которую с помощью датчика давления рассчитывают / оценивают соотношение между давлением дистальнее стеноза коронарной артерии и давлением в аорте в условиях максимальной гиперемии миокарда. Этот метод является полезным в качестве простого, легкодоступного количественного метода оценки физиологического значения стеноза коронарной артерии. Значение ФРК более 0,80 указывает на приемлемую или нормальную проходимость коронарной артерии и гемодинамическую незначимость оцененного стеноза, тогда как значение менее 0,80 говорит о функциональной значимости стеноза и необходимости реваскуляризации [7].

В исследовании FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) оценивались 2-летние результаты ЧКВ под контролем ФРК у пациентов с многососудистой ИБС. Более 1000 человек были рандомизированы для проведения ЧКВ со стентированием всех выявленных поражений под контролем только ангиографии. Пациенты же в группе с применением метода ФРК подвергались стентированию только в случае значения ФРК < 0,80. Результаты этого исследования свидетельствуют о значительном снижении смертности и частоты инфарктов миокарда у пациентов, подвергшихся ЧКВ под контролем ФРК, по сравнению со стандартным ЧКВ под ангиографическим контролем [8].

В связи с этим можно предположить, что проведение эндоваскулярного лечения под контролем ФРК повысит эффективность вмешательства, однако результаты, имеющиеся к настоящему времени, неоднозначны. В частности, в исследовании FUTURE (Functional Testing Underlying Coronary Revascularization) все доступные стратегии лечения (оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ), ЧКВ, аортокоронарное шунтирование (АКШ)), рекомендуемые на основании обычной ангиографической оценки тяжести коронарного стеноза в дополнение к доступным предыдущим неинвазивным тестам, сравнивались с тактикой лечения, выбранной на основании измеренного ФРК. Результаты исследования показали, что у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий стратегия выбора лечения под контролем ФРК почти удвоила частоту только ОМТ и снизила частоту реваскуляризаций, не оказав существенного влияния на первичную конечную точку, в частности на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (MACE). Таким образом, настоящее исследование предполагает, что ФРК помогает выбрать наиболее подходящую стратегию реваскуляризации, но не влияет на клинический результат [9].

В исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), включившем пациентов с ИБС и выявленной умеренной или тяжелой ишемией, по данным нагрузочных тестов, сравнивалась первоначальная инвазивная стратегия лечения, обеспечивающая полную реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или АКШ) в сочетании с медикаментозной терапией с консервативной тактикой ведения пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии доказательств того, что проведение хирургического лечения снижает риск ишемических сердечно-сосудистых событий или смерти по любой причине за период наблюдения (3,2 года) [10].

Данные, связанные с применением ЧКВ под контролем ФРК, выявили ряд спорных вопросов. В последнее время проводится достаточно много метаанализов рандомизированных исследований с целью сравнения неблагоприятных клинических результатов, связанных с ЧКВ под контролем ФРК и стандартным ЧКВ под контролем ангиографии, используя большое количество рандомизированных исследований.

Так, результаты метаанализа, выполненного под руководством Р.К. Bundhun и соавт. (2016), показали, что проведение реваскуляризации миокарда под контролем ФРК не приводит к значительному повышению смертности или MACE в отличие от стандартной методики, однако зафиксирована более низкая частота повторных инфарктов миокарда и стентирования коронарных артерий

с использованием ФРК [11].

В другом метаанализе, выполненном S. Bangalore и соавт. (2020), сравнивались результаты рутинной реваскуляризации с первоначальной консервативной стратегией у пациентов со стабильной ИБС. Результаты анализа свидетельствуют о том, что проведение реваскуляризации не приводит к снижению смертности на 10% и более, но способствует значительному снижению частоты прогрессирования стенокардии [12, 13].

Е.З. Голухова и соавт. (2023) также изучили влияние определения показателей ФРК и моментального резерва коронарного кровотока (МРК) на результаты эндоваскулярной реваскуляризации. Было продемонстрировано, что проведение ЧКВ под контролем ФРК у пациентов с ИБС ассоциировано с уменьшением риска инфаркта миокарда и смертности по сравнению с визуальной оценкой сужения коронарных артерий. Оценка реваскуляризации миокарда под контролем МРК показала аналогичный клинический результат. Таким образом, полученные данные подтверждают текущие клинические рекомендации о том, что ФРК / МРК следует использовать для оценки функциональной значимости сужения при наличии пограничных стенозов с целью принятия решений о необходимости реваскуляризации миокарда [14].

Значительное улучшение симптоматики после выполнения ЧКВ клинически является вполне очевидным, поэтому особого внимания заслуживают результаты исследования ORBITA (Percutaneous Coronary Intervention in Stable Angina), посвященного изучению эффективности ЧКВ в сравнении с процедурой плацебо. В исследование были включены пациенты с тяжелыми ($\geq 70\%$) однососудистыми стенозами и симптомами ишемии миокарда, получающие 6-недельную ОМТ, с последующим выполнением кардиопульмонального нагрузочного теста, использованием опросников качества жизни и стресс-эхокардиографии с добутамином. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ОМТ и тяжелым коронарным стенозом ЧКВ не увеличивало продолжительность времени выполнения физической нагрузки по сравнению с процедурой плацебо [15].

Несмотря на активное применение ЧКВ для восстановления проходимости крупных эпикардиальных артерий, недавние проспективные исследования показывают, что примерно у четверти пациентов наблюдается значительная остаточная ишемия после ангиографически успешного ЧКВ (определяемая как ФРК $\leq 0,80$), связанная с более частыми нежелательными явлениями. Именно поэтому физиологическая оценка поражения коронарных артерий после проведенного ЧКВ используется как инструмент для оценки «остаточной» ИБС и прогнозирования клинических событий после ЧКВ и расценивается как проявление КМД. В исследовании T. Nishi и соавт. показано, что КМД после ЧКВ связана с нежелательными явлениями даже при показателях ФРК, не ограничивающих кровотока, потому проведение коронарной физиологической оценки микроциркуляторного русла помогает стратификации риска пациентов, перенесших ЧКВ, и оптимизации медикаментозной терапии.

Существенное влияние АГ на функциональные изменения коронарных артерий было подтверждено при проведении метаанализа шести исследований, в которых сравнивали показатели коронарного кровотока с поправкой на массу миокарда левого желудочка у лиц с АГ ($n = 212$) и у пациентов контрольной группы с нормальным

АД ($n = 78$) [16]. В четырех из шести исследований скорректированные показатели коронарного кровотока были значительно снижены у лиц с АГ. В двух исследованиях, которые не обнаружили снижения коронарного кровотока, для его определения использовался метод аргоновой хроматографии. Удаление этих двух исследований из-за опасений по поводу точности этого метода означало бы, что во всех исследованиях обнаружено значительное снижение коронарного кровотока (мл/мин/100 г).

КМД, наблюдаемая после ЧКВ, может быть острым событием, связанным с процедурой, однако зачастую она формируется до ЧКВ из-за ранее существовавших состояний, таких как СД, амилоидоз или гипертрофическая кардиомиопатия [16–18].

Эта категория пациентов имеет повышенный риск смертности и MACE [19, 20].

Роль артериальной гипертензии в формировании фракционного коронарного резерва

КМД характеризуется нарушением резерва кровотока в коронарных артериолах или микрососудистым спазмом, индуцируемым стрессом. В результате коронарная микроциркуляция не может расширяться для поддержания нормальной перфузии миокарда. Таким образом, КМД является патологией, приводящей к появлению клиники стенокардии и ишемии миокарда при отсутствии значимой ИБС.

Связь КМД со смертностью и MACE была изучена при проведении метаанализа, показавшего, что из 4661 пациентов без КМД умерли 122 человека (2,6%), а из 1 970 пациентов с КМД – 183 (9,3%) человека. Частота MACE у пациентов без КМД и с КМД составила 4,5 и 16,9% соответственно. Таким образом, КМД была связана с почти 4-кратным увеличением смертности и 5-кратным увеличением числа серьезных неблагоприятных сердечных событий [21].

Механизмы, с помощью которых КМД приводит к неблагоприятным исходам, плохо изучены и, вероятно, являются многофакторными. Коронарный кровоток у здоровых людей регулируется на уровне артериол для удовлетворения потребности миокарда в кислороде. В состоянии покоя экстракция кислорода миокардом близка к максимальной, и, таким образом, адекватная доставка кислорода в миокард зависит от коронарного кровотока. Коронарное кровообращение координирует сопротивление микроциркуляции, поддерживая достаточный коронарный кровоток по всему миокарду и предотвращая ишемию миокарда в ответ на физическую нагрузку или другие стрессовые раздражители. У пациентов с КМД микроциркуляция не способна адекватно реагировать на стресс, что приводит к ишемии миокарда в результате таких функциональных нарушений, как дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток, а также структурных нарушений, включая внешнюю компрессию и разрежение артериол [22–24].

Эти механизмы, вероятно, способствуют увеличению смертности и MACE, наблюдаемому у пациентов с КМД. Более того, КМД обычно ассоциируется с легким диффузным атеросклерозом, и комбинация этих двух факторов может иметь важные клинические последствия. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что КМД может также играть решающую роль в развитии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [25].

Аналогичные результаты были представлены при проведении метаанализа 27 исследований с участием 18 204 участников. Пациенты с изолированной КМД имели значительно более высокий риск смертности и MACE по сравнению с лицами без КМД [26].

Таким образом, многочисленные данные убедительно свидетельствуют о существенном клиническом и прогностическом значении КМД. В связи с этим особую актуальность имеют вопросы, касающиеся изучения причин и механизмов формирования этой патологии. Значительное внимание при этом уделяется роли АГ, оказывающей существенное влияние на показатели коронарного кровотока. АГ является наиболее частой причиной хронической перегрузки давлением левого желудочка, а гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) представляет собой общий структурный механизм адаптации сердца в ответ на хроническую перегрузку давлением. ГЛЖ связана с увеличением частоты MACE. У пациентов с гипертензией и ГЛЖ имеются признаки и симптомы ишемии миокарда при отсутствии значимых коронарных стенозов. Это может быть связано со снижением коронарной вазодилатационной способности. Имеются данные, что в отсутствие обструктивной ИБС эндотелий-зависимая вазодилатация как в эпикардальных, так и в резистентных коронарных артериях нарушена при гипертонической болезни. Ремоделирование коронарных сосудов является активным процессом при гипертензии и ГЛЖ в ответ на повышение АД.

S. Hamasaki и соавт. провели внутрисосудистое ультразвуковое исследование передней нисходящей артерии 111 пациентам с АГ и необструктивными поражениями коронарных артерий с применением интракоронарного введения аденозина и ацетилхолина [27]. Полученные результаты согласуются с предыдущими исследованиями, согласно которым АГ без ГЛЖ не влияет на вызванное ацетилхолином увеличение коронарного кровотока. Эндотелий-зависимая вазодилатация резистентных коронарных артерий была практически одинаковой у пациентов с нормальным АД и у пациентов с гипертензией без ГЛЖ. Наличие же ГЛЖ ассоциировалось со значительным ухудшением аденозин-индуцированных реакций коронарного кровотока. Кроме того, коронарный кровоток в покое у пациентов без ГЛЖ и у пациентов с нормальным АД был одинаковым и значительно меньше по сравнению с пациентами с АГ и ГЛЖ. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, согласно которым коронарный кровоток увеличивается у пациентов с ГЛЖ. Таким образом, у больных АГ с ГЛЖ увеличение базального коронарного кровотока гипертрофированного миокарда приводит к снижению его функциональной вазодилататорной способности. Ослабленные ответы на ацетилхолин и аденозин в группе ГЛЖ не обязательно означают, что функция эндотелия изменена. Можно предположить, что существует максимальная эндотелиальная и неэндотелиальная коронарная вазодилатация для обеспечения повышенного коронарного кровотока и удовлетворения возросшей потребности миокарда. Эта гипотеза подтверждается текущим наблюдением о том, что коронарное сосудистое сопротивление было значительно снижено у пациентов с АГ и ГЛЖ. Таким образом, при дальнейшем увеличении потребности миокарда может возникнуть ишемия миокарда.

Прогностическое значение КМД было изучено в проспективном исследовании iPOWER (Improving Diagnosis

and Treatment of Women with Angina Pectoris and Microvascular Disease) у 1 853 женщин со стенокардией и отсутствием обструктивной формы ИБС [28]. КМД оценивали с помощью трансторакальной доплеровской эхокардиографии передней нисходящей артерии с резервом скорости коронарного кровотока (РКК). Было обнаружено, что нарушение РКК является независимым предиктором комбинированного исхода: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и коронарной реваскуляризации у женщин со стенокардией и без обструктивной ИБС.

Аналогичные результаты были получены при обследовании 218 больных с симптомами ишемии миокарда, но без изменений эпикардиальных артерий [29]. Оцениваемый в этом исследовании индекс перфузионного резерва миокарда по данным стресс-перфузионной магнитно-резонансной томографии сердца для диагностики микрососудистой ИБС явился независимым визуализирующим маркером развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с симптомами ишемии и без значимого атеросклеротического поражения коронарного русла.

В международном исследовании COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study), посвященном изучению прогностической значимости КМД, приняли участие 686 пациентов, из которых 64% составляли женщины [30]. Первичной конечной точкой была совокупность основных сердечно-сосудистых событий, которая включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию из-за сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии. За период наблюдения в течение 398 дней произошло 78 случаев MACE (6,4% – у мужчин, 8,6% – у женщин, $p = 0,19$). Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что АГ и предыдущая ИБС были независимыми предикторами MACE. В прогнозе не было никаких половых или этнических различий, хотя женщины имели более низкие баллы по опроснику Сизтлской стенокардии, чем мужчины ($p < 0,05$). Таким образом, первое международное исследование предоставляет новые доказательства того, что КМД является важной проблемой для здоровья независимо от пола и обуславливает существенный риск развития MACE, связанного с АГ и предшествующим анамнезом ИБС. При этом качество жизни у женщин ниже, чем у мужчин, несмотря на сопоставимый прогноз.

Эндотипы КМД были изучены у 1 102 пациентов с хроническим коронарным синдромом и необструктивной ИБС (ФРК $\geq 0,80$) [31–33]. Функциональная КМД определялась как аномальный ФРК в сочетании с нормальным микрососудистым сопротивлением (МС), а структурная КМД – как аномальный ФРК с аномальной МС. Структурная КМД характерна для пациентов с «архитектурными» изменениями коронарного кровообращения, такими как облитерация артериол, микрососудистая обструкция и / или разрежение капилляров. В результате исследования, проведенного Н. Rahman и соавт., обнаружено, что у больных со структурной КМД наблюдалась значительно более высокая распространенность гипертензии, связанной с физической нагрузкой, и нарушение системной вазодилатации в ответ на ацетилхолин, который у здоровых людей индуцирует эндотелиально-зависимую вазодилатацию. Следовательно, адекватное увеличение коронарного кровотока в ответ на напряжение сдвига во время нагрузки может подавляться у пациентов со структурной КМД и

снижать максимальный коронарный кровоток, что приводит к более высокому минимальному сопротивлению в коронарной микроциркуляции. Эти пациенты получают пользу от целенаправленных вмешательств в образ жизни (отказ от курения, снижение веса) и лечения, направленного на снижение постнагрузки и ремоделирование сосудов (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины). Напротив, снижение ФРК с сохраненным МС, так называемая функциональная КМД, характеризуется повышенным коронарным кровотоком в покое за счет нарушения коронарной ауторегуляции и неэффективного метаболического состояния. Теоретически таргетная терапия этих пациентов должна быть направлена на улучшение основного метаболизма миокарда. В результате проведенного исследования выявлено, что сниженный ФРК ассоциируется с повышенным риском развития MACE, инфаркта миокарда и смерти в течение 5-летнего периода наблюдения у больных с КМД без значимых различий в подгруппах с разными эндотипами. Нарушение у больных МС не было связано с возникновением неблагоприятных клинических событий [34].

АГ, СД, дислипидемия действуют синергетически в патогенезе микрососудистой дисфункции посредством различных механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, разрежение капилляров и гипертрофию гладких мышц артериол. При отсутствии обструктивной эпикардиальной коронарной болезни РКК является показателем микрососудистой функции. В исследовании J.L. Yeo и соавт. у пациентов с СД 2-го типа наблюдался более низкий стрессовый РКК по сравнению с контрольной группой, что приводило к более низкому коронарному резерву [35]. Как амбулаторное, так и офисное систолическое АД было обратно пропорционально связано с РКК после многофакторной корректировки. Эти результаты дополняют предыдущие данные о том, что АГ имеет наиболее сильную корреляцию с РКК по сравнению с другими факторами риска, такими как СД и дислипидемия. Важно отметить, что более низкий коронарный резерв связан с нарушением сократительной функции миокарда, нарушением толерантности к физической нагрузке и прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Весьма примечательны результаты, полученные при обследовании 284 больных ИБС в сочетании с АГ [36]. Из 296 выявленных у них поражений коронарных артерий 160 (54,1%) имели ангиографический стеноз $\geq 75\%$, 136 (45,9%) – ангиографический стеноз $< 75\%$. У 168 (56,8%) пациентов значение ФРК составило $< 0,8$, а у 128 (43,2%) – $> 0,8$. Дальнейший анализ показал, что у 43 (26,9%) больных со стенозом $\geq 75\%$ значение ФРК было $> 0,8$ и не требовало ЧКВ; 49 (38,3%) из 128 пациентов со стенозом 50–70% имели значение ФРК $\leq 0,8$ и нуждались в ЧКВ. У 2 из 8 пациентов со стенозом $< 50\%$ значение ФРК было $< 0,8$, им требовалось ЧКВ. Анализ лабораторных показателей показал, что низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и АГ являются факторами, независимо связанными с изменениями ФРК. При этом АГ является независимым фактором риска снижения ФРК, а ЛПВП – независимым защитным фактором.

В заключение следует отметить, что АГ в настоящее время рассматривается преимущественно как основной фактор риска развития обструктивных и необструктивных форм атеросклероза эпикардиальных артерий. Представленные данные свидетельствуют о многогранном влиянии этой патологии не только на структурные,

но и на функциональные изменения венечных сосудов, в том числе и на уровне микроциркуляции. КМД гипертензивного генеза оказывает существенное влияние на изменения ФРК магистральных артерий. Этим показателям в настоящее время придается существенное значение при определении тактики лечения пациентов с obstructивными формами ИБС.

Следует отметить, что данные об их значении при проведении выбора между ОМТ и эндоваскулярными

вмешательствами пока неоднозначны. В связи с этим дополнительный учет влияния АГ и КМД может позволить более обоснованно выбирать тактику лечения. Не менее важно учитывать самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение КМД. Это обуславливает актуальность разработки новых методов таргетного лечения, снижающих степень выраженности этих нарушений и требует проведения дальнейших научных исследований.

Литература / References

- Першина Е.С., Синицын В.Е., Мершина Е.А., Архипова И.М., Семитко С.П., Иванов В.А. Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографии: первые результаты клинического применения. Сравнение с данными инвазивного измерения. *Медицинская визуализация*. 2018;(2):47–55.
- Pershina E.S., Sinititsin V.E., Merschina E.A., Arkhipova I.M., Semitko S.P., Ivanov V.A. Non-invasive FFR derived from standard acquired coronary computed tomography angiography (CTA) datasets (FFRCT) for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (CAD): First data of clinical use. Comparison with invasive measurement. *Medical Visualization*. 2018;(2):47–55. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-47-55.
- Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М., Борисенко В.В., Гаврилов А.В., Благосклонова Е.Р. и др. Оценка фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей с результатами инвазивных измерений. *Кардиология*. 2021;61(7):28–35.
- Veselova T.N., Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M., Borisenko V.V., Gavrilov A.V., Blagosklonova E.R. et al. Evaluation of the fractional flow reserve by computer tomography data: Comparison of the calculated parameters with the results of invasive measurements. *Kardiologiia*. 2021;61(7):28–35. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1540.
- Вартанян Э.Л., Поляков Р.С., Дячук Л.И., Фетцер Д.В., Арутюнова Я.Э., Каранадзеи Н.А. и др. Оценка фракционного резерва кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла. *Клин. фармакол. тер.* 2023;32(4):41–44.
- Vartanyan E.L., Polyakov R.C., Dyachuk L.I., Fetzer D.V., Arutyunov J.E., Karanadzeet N.A. et al. Fractional flow reserve assessment for guiding the strategy of endovascular treatment of patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2023;32(4):41–44. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2023-4-41-44.
- Утегенов Р.Б., Бессонов И.С. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без obstructивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):30–37.
- Utegenov R.B., Bessonov I.S. Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):30–37. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37.
- Kayapinar O., Ozde C., Aktüre G., Coşkun G., Kaya A. Effect of systemic arterial blood pressure on fractional flow reserve. *J. Cardiovasc. Dis. Diagn.* 2021;9(7):462. URL: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/effect-of-systemic-arterial-blood-pressure-on-fractional-flow-reserve.pdf> (10.10.2024).
- Kelshiker M.A., Seligman H., Howard J.P., Rahman H., Foley M., Nowbar A.N. et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2022;43(16):1582–1593. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab775.
- Tibaldi M., Campo G., Biscaglia S. Fractional flow reserve: Current applications and overview of the available data. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(8):678–681. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i8.678.
- Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., Siebert U., Ikeno F., Bornschein B. et al. FAME study investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(3):177–184. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.012.
- Rioufol G., Dérimay F., Roubille F., Perret T., Motreff P., Angoulvant D. et al. FUTURE trial investigators. Fractional flow reserve to guide treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(19):1875–1885. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.061.
- Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E. et al. ISCHEMIA research group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(15):1395–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922.
- Bundhun P.K., Yanamala C.M., Huang F. Comparing the adverse clinical outcomes associated with fraction flow reserve-guided versus angiography-guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):249. DOI: 10.1186/s12872-016-0427-8.
- Bangalore S., Maron D.J., Stone G.W., Hochman J.S. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020;142(9):841–857. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194.
- Sanz Sánchez J., Farjat Pasos J.I., Martínez Solé J., Hussain B., Kumar S., Garg M. et al. Fractional flow reserve use in coronary artery revascularization: A systematic review and meta-analysis. *iScience*. 2023;26(8):107245. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107245.
- Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Булаева Н.И., Гончарова Е.С., Бердибеков Б.Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5325.
- Golukhova E.Z., Petrosian K.V., Abrosimov A.V., Bulaeva N.I., Goncharova E.S., Berdibekov B.Sh. Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5325. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5325.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., Sen S., Tang K., Davies J. et al. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Rabkin S.W. Considerations in understanding the coronary blood flow-left ventricular mass relationship in patients with hypertension. *Curr. Cardiol. Rev.* 2017;13(1):75–83. DOI: 10.2174/157339711266616090903642.
- Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н., Сулейманова А.С., Капилевич Н.А., Рябов В.В. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):66–74.
- Mochula A.V., Mochula O.V., Maltseva A.N., Suleymanova A.S., Kapilevich N.A., Ryabov V.V. et al. Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):66–74. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-66-74.
- Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфическая оценка резерва миокардиального кровотока у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(2):31–34.
- Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B. Radionuclide assessment of myocardial flow reserve in patients with multivessel coronary artery disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(2):31–34. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-2-31-34.

19. Nishi T., Murai T., Waseda K., Hirohata A., Yong A.S.C., Ng M.K.C. et al. Association of microvascular dysfunction with clinical outcomes in patients with non-flow limiting fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021;35:100833. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100833.
20. Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L. et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2018;39(23):2135–2146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy185.
21. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrøm S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K. et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur. Heart J.* 2012;33(5):734–744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331.
22. Gdowski M.A., Murthy V.L., Doering M., Monroy-Gonzalez A.G., Slart R., Brown D.L. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: A systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(9):e014954. DOI: 10.1161/JAHA.119.014954.
23. Гогниева Д.Г., Сыркин А.Л., Василевский Ю.В., Симаков С.С., Мелерзанов А.В., Fuyou L. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2018;58(12):85–92. Gognieva D.G., Syrkin A.L., Vassilevski Yu.V., Simakov S.S., Melerzanov A.V., Fuyou L. et al. Noninvasive assessment of fractional flow reserve using mathematical modeling of coronary flow. *Kardiologija.* 2018;58(12):85–92. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10164.
24. Мочула А.В., Мальцева А.Н., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва – физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3649. Mochula A.V., Maltseva A.N., Shipulin V.V., Zavadvovsky K.V. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3649. (In Rus)
25. Мальцева А.Н., Мочула А.В., Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при неструктурном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4746. Maltseva A.N., Mochula A.V., Kopyeva K.V., Grakova E.V., Zavadvovsky K.V. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4746. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4746.
26. Taqueti V.R., Solomon S.D., Shah A.M., Desai A.S., Groarke J.D., Osborne M.T. et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2018;39(10):840–849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721.
27. Luo X., Liu Y., Liu J., Zhang J., Gao S., Zhang Y. et al. Impact of isolated coronary microvascular disease diagnosed using various measurement modalities on prognosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Cardiology.* 2024;149(1):78–92. DOI: 10.1159/000533670.
28. Hamasaki S., Al Suwaidi J., Higano S.T., Miyauchi K., Holmes D.R. Jr., Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(6):1654–1660. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00594-5.
29. Schroder J., Michelsen M.M., Mygind N.D., Suhrs H.E., Bove K.B., Bechsgaard D.F. et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur. Heart J.* 2021;42(3):228–239. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa944.
30. Zhou W., Lee J.C.Y., Leung S.T., Lai A., Lee T.F., Chiang J.B. et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021;14(3):602–611. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.09.034.
31. Shimokawa H., Suda A., Takahashi J., Berry C., Camici P.G., Crea F. et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur. Heart J.* 2021;42(44):4592–4600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab282.
32. Boerhout C.K.M., de Waard G.A., Lee J.M., Meijia-Renteria H., Lee S.H., Jung J.H. et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention.* 2022;18(9):719–728. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00043.
33. Toya T., Corban M.T., Park J.Y., Ahmad A., Özcan I., Sebaali F. et al. Prognostic impact and clinical outcomes of coronary flow reserve and hyperaemic microvascular resistance. *EuroIntervention.* 2021;17(7):569–575. DOI: 10.4244/EIJ-D-20-00853.
34. Rahman H., Demir O.M., Khan F., Ryan M., Ellis H., Mills M.T. et al. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(20):2538–2549. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.051.
35. Yeo J.L., Gulsin G.S., Brady E.M., Dattani A., Bilak J.M., Marsh A.M. et al. Association of ambulatory blood pressure with coronary microvascular and cardiac dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022;21(1):85. DOI: 10.1186/s12933-022-01528-2.
36. Tian X., Tang Z. A comparison of fractional flow reserve determination and coronary angiography results in patients with unstable angina and analysis of related factors. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(2):549–556. DOI: 10.21037/jtd.2019.01.20.

Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. – разработка концепции статьи, сбор первичного литературного материала, написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Фальковская А.Ю. – разработка концепции и структуры статьи, сбор первичного литературного материала, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Зубанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И. – разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Личикаки В.А., Скомкина И.А. – подготовка окончательной версии текста, редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Попова А.А., Хунхинова С.А., Солтанахметова А.Д. – редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

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

Information on author contributions

Mordovin V.F., Pekarsky S.E. – development of the article concept, collection of primary literary material, writing the text, checking critical intellectual content.

Falkovskaya A.Yu. – development of the article concept and structure, collection of primary literary material, verification of critical intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I. – development of the article concept, verification of critical intellectual content.

Lichikaki V.A., Skomkina I.A. – preparing the final version of the text, text editing, checking critical intellectual content.

Popova A.A., Khunkhinova S.A., Soltanakhmetova A.D. – text editing, checking critical intellectual content.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

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

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

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

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

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

Манукян Мушег Айкович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Попова Анастасия Анатольевна, аспирант, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

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

Хунжинова Симжит Андреевна, аспирант, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

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

Скомкина Ирина Александровна, ординатор, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

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

Солтанахметова Айгерим Досжановна, ординатор, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0009-0002-3340-0556>.

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

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

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

 **Личикаки Валерия Анатольевна**, e-mail: manankovalera@mail.ru.

Valeria A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Stanislav E. Pekarsky, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of X-ray Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

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

Irina V. Zybanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

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

Musheg A. Manukyan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Anastasiya A. Popova, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

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

Simzhit A. Khunkhinova, Graduate Student, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

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

Irina A. Skomkina, Medical Assistant, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

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

Aigerim D. Soltanakhmetova, Medical Resident, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0009-0002-3340-0556>.

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

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

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

 **Valeria A. Lichikaki**, e-mail: manankovalera@mail.ru.

Поступила 21.05.2024;
рецензия получена 04.10.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Received 21.05.2024;
review received 04.10.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-18-25>
УДК 616-008.9:616-056.257:611.018.26:612.015.39(048.8)

Дисфункция периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении: роль газотрансмиттера сероводорода (обзор литературы)

Ю.Г. Бирулина, О.В. Воронкова, В.В. Иванов, Е.Е. Буйко,
Н.А. Чернышов, С.В. Гусакова, И.В. Ковалев

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Необходимость разработки новых подходов для диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с метаболическим синдромом и ожирением, ставит перед фундаментальной наукой задачу по поиску эффективных соединений для патогенетически обоснованной коррекции возникающих нарушений. По мере того как появляется все больше сведений о механизмах, лежащих в основе патогенеза ССЗ, особое внимание уделяется роли периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. ПВЖТ представляет собой метаболически активный эндокринный элемент, способный регулировать тонус кровеносных сосудов, функцию эндотелия, рост и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Однако при метаболической патологии происходит нарушение функциональной активности клеточных элементов ПВЖТ и баланса продуцируемых ими вазоактивных веществ, что способствует возникновению и прогрессированию ССЗ. В обзоре систематизированы данные о морфофункциональных изменениях ПВЖТ при метаболическом синдроме и ожирении, рассмотрена проблема дисфункции ПВЖТ как патогенетического фактора сердечно-сосудистой патологии, проанализированы существующие сведения о газовом трансмиссоре сероводороде (H₂S), продуцируемом ПВЖТ, как перспективном вазорегуляторном агенте.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань; сероводород; метаболический синдром; ожирение; сосудистая дисфункция.

Финансирование: статья подготовлена без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Для цитирования: Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Чернышов Н.А., Гусакова С.В., Ковалев И.В. Дисфункция периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении: роль газотрансмиттера сероводорода (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):18–25. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-18-25>.

Dysfunction of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome and obesity: the role of the gasotransmitter hydrogen sulfide (review)

Julia G. Birulina, Olga V. Voronkova, Vladimir V. Ivanov, Evgeny E. Buyko,
Nikita A. Chernyshov, Svetlana V. Gusakova, Igor V. Kovalev

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The development of novel strategies for diagnosing, treating, and preventing cardiovascular diseases (CVDs) linked to metabolic syndrome and obesity presents a significant challenge for the scientific community. There is a pressing need to

✉ Бирулина Юлия Георгиевна, e-mail: birulina20@yandex.ru.

identify effective compounds that target the underlying pathogenic mechanisms of these disorders. Increasing knowledge about the pathogenesis of CVDs has highlighted the crucial role of perivascular adipose tissue (PVAT) in maintaining cardiovascular homeostasis. PVAT is a metabolically active endocrine organ that plays a key role in regulating blood vessel tone, endothelial function, and the growth and proliferation of vascular smooth muscle cells. However, in metabolic disorders, there is a disruption in the functional activity of PVAT cellular components and an imbalance in the production of vasoactive substances, leading to the development and progression of CVDs. This review systematically examines the morphofunctional changes in PVAT associated with metabolic syndrome and obesity, emphasizes the dysfunction of PVAT as a key pathogenetic factor in cardiovascular disease, and evaluates the potential of hydrogen sulfide (H₂S) produced by PVAT as a promising vasoregulatory agent based on existing data.

Keywords:	perivascular adipose tissue; hydrogen sulfide; metabolic syndrome; obesity; vascular dysfunction.
Funding:	the article was prepared without the financial support of grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Birulina Ju.G., Voronkova O.V., Ivanov V.V., Buyko E.E., Chernyshov N.A., Gusakova S.V., Kovalev I.V. Dysfunction of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome and obesity: the role of the gasotransmitter hydrogen sulfide (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):18–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-18-25 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают лидирующую позицию как основная причина смертности трудоспособного населения во всем мире [1]. Нездоровое высококалорийное питание, отсутствие физической активности, вредные привычки являются наиболее важными поведенческими факторами риска сердечно-сосудистых катастроф [2]. По мере того как появляется все больше сведений о механизмах, лежащих в основе ССЗ, особое внимание уделяется роли периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы [3–4]. ПВЖТ представляет собой специализированный тип жировой ткани, которая окружает большинство кровеносных сосудов у млекопитающих. ПВЖТ является метаболически активным эндокринным элементом, способным регулировать тонус кровеносных сосудов, функцию эндотелия, рост и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) [5–6].

В контексте регуляции сосудистого тонуса в физиологических условиях ПВЖТ оказывает мощный вазорелаксирующий эффект, высвобождая большое количество таких вазоактивных веществ, как оксид азота (NO), сероводород (H₂S), пероксид водорода (H₂O₂), простагландин, метиловый эфир пальмитиновой кислоты, ангиотензин 1-7, адипонектин, лептин и оментин [7]. Однако при различных патологических состояниях, в т. ч. при нарушении обмена веществ, функциональная активность ПВЖТ изменяется, что сопровождается снижением продукции вазорелаксирующих и увеличением выработки сократительных факторов, включая супероксид-анион, ангиотензин II, катехоламины, простагландины, хемерин, резистин и висфатин [8–9].

Дисфункция клеточных элементов ПВЖТ приводит к структурным изменениям сосудистой стенки и, как следствие, прогрессированию ССЗ. Необходимость разработки новых подходов для диагностики, лечения и профилактики ССЗ, ассоциированных с метаболическим синдромом и ожирением, ставит перед фундаментальной наукой задачу по поиску эффективных соединений для патогенетически обоснованной коррекции возникающих нарушений. В качестве одного из перспективных соединений, претендующих на роль фармакологического агента с высоким тера-

певтическим потенциалом, исследователи рассматривают газотрансмиттер H₂S, принимая во внимание его значимое влияние на клеточный гомеостаз.

Цель обзора: обсуждение и анализ современных литературных данных, отражающих особенности дисфункции и секреторного профиля ПВЖТ при метаболическом синдроме и ожирении, а также вазорегуляторной роли H₂S, продуцируемого ПВЖТ, в патогенезе сердечно-сосудистой патологии.

При подготовке обзора были использованы следующие полнотекстовые и библиографическо-реферативные базы данных: Национальной медицинской библиотеки США (PubMed, Medline); научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU; научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru); электронно-библиотечной системы Book-Up; Национальной электронной библиотеки (rusneb.ru). Поиск источников первичной информации осуществлялся на глубину 10 лет (2014–2024 гг.).

Периваскулярная жировая ткань при метаболическом синдроме и ожирении

Известно, что при определенных патологических состояниях, таких как ожирение, артериальная гипертензия или сахарный диабет, ПВЖТ значительно снижает свое вазорелаксирующее действие и может даже усиливать сокращение кровеносных сосудов, приводя к нарушениям кардиометаболического гомеостаза [7, 10]. Установлено, что вазорелаксирующий эффект ПВЖТ полностью устранялся или значительно снижался в мышинной модели ожирения, вызванного диетой, а также в генетической модели метаболического синдрома у мышей. Вызванная ожирением дисфункция ПВЖТ коррелировала с повышением артериального давления у грызунов в модели диет-индуцированного ожирения [9]. У мышей с нокаутом гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), получавших диету с высоким содержанием жиров, наблюдалось развитие артериальной гипертензии, значительное повышение экспрессии маркеров воспаления и гипоксии в ПВЖТ, а также сывороточного хемерина [11].

Повышение концентрации хемерина при ожирении в последнее время рассматривается как важный

прогностический маркер сосудистой дисфункции. Констрикторный эффект ПВЖТ, по-видимому, опосредован усилением продукции сократительных факторов, в том числе супероксид-аниона, катехоламинов, простагландинов, ангиотензина II [12]. Так, через рецептор Ang II типа 1 (AT1R) ангиотензин II усиливает реакции окислительного стресса и снижает биодоступность NO путем подавления активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сосудистых эндотелиальных клетках. Кроме того, известно, что ангиотензин II способствует выработке вазоконстрикторов, в том числе производных эндотелина-1 и циклооксигеназы-1, которые индуцируют окислительный стресс и нарушают функцию эндотелия сосудов.

Также было установлено, что кратковременная диета с высоким содержанием жиров, на которой находились лабораторные мыши в течение 2 нед., приводила к заметному повышению в крови уровня провоспалительного адипокина лептина и хемокина CCL3 и, напротив, к снижению экспрессии противовоспалительного рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма (PPAR γ), и адипонектина [13]. К.Е. Zaborska и соавт. продемонстрировали, что ожирение приводит к разобщению eNOS и снижению биодоступности NO из-за дефицита L-аргинина [14]. Также было установлено, что у мышей диета с высоким содержанием жиров способствует развитию воспаления в ПВЖТ, снижает фосфорилирование AMP-зависимой протеинкиназы (AMPK) и ослабляет вазорелаксирующий эффект ПВЖТ грудной аорты [12].

Хроническое системное воспаление, формирующееся при метаболическом синдроме и ожирении, способствует существенному изменению клеточного состава ПВЖТ, в частности, повышению количества макрофагов [15]. Инфильтрация макрофагами ПВЖТ у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, приводила к усилению воспалительной реакции и повышению активности НАДФН-оксидазы – основного источника супероксидного аниона, а также к снижению экспрессии супероксиддисмутазы и глутатиона в мезентериальной ПВЖТ [16]. Гиперактивация регуляторных T-клеток и макрофагов типа M2 в грудной и мезентериальной ПВЖТ наблюдалась у гипертензивных крыс, получавших высококалорийный рацион [17].

Установлено, что нарушения вазорелаксационной функции ПВЖТ при ожирении напрямую связаны с усилением воспаления и повышением активности реакций окислительного стресса [11]. Так, у мышей, получавших высокожировую диету, наблюдалась гипертрофия ПВЖТ брюшной аорты. Было выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации брюшной аорты, а также повышение концентрации супероксид-аниона и пероксида в крови. Кроме того, было зарегистрировано снижение экспрессии супероксиддисмутазы и глутатиона в мезентериальной ПВЖТ. Следует отметить, что взаимосвязь между провоспалительной активностью макрофагов, редокс-статусом клеток ПВЖТ и нарушением вазорелаксации до конца не изучена. Нельзя также исключать и инверсию реакции сосудистых клеток на вазоактивные стимулы.

Как и большинство клеток организма, элементы ПВЖТ продуцируют и высвобождают во внеклеточное пространство везикулы (экзосомы), которые могут передавать паракринные сигналы от ПВЖТ к сосудистым клеткам через содержащиеся в них микроРНК [18]. Показано, что у мышей с ожирением секретируются различные микроРНК, связанные с воспалением в ПВЖТ, которые способствуют переключению фенотипа сосудистых гладких мышц с сократительного на синтетический [5, 19]. Особый интерес представляют экзосомальные микроРНК адипоцитарного происхождения, которые препятствуют негативному влиянию факторов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему [18] (рис. 1). МикроРНК-221-3р идентифицирована как микроРНК с повышенным уровнем экспрессии, которая чаще всего встречается в воспаленных тканях при ожирении. Показано, что гиперэкспрессия микроРНК-221-3р резко усиливает пролиферацию сосудистых ГМК [19]. В исследованиях С.С. Balbino-Silva и соавт. выявлено, что удаление микроРНК-22 способствовало восстановлению вазорелаксирующего эффекта ПВЖТ за счет усиления экспрессии eNOS в ПВЖТ у мышей на фоне высокожировой диеты [20]. Мимик микроРНК-378а-3р индуцировал метаболическое перепрограммирование мезенхимальных стволовых клеток, полученных из ПВЖТ, путем усиления их митохондриального потенциала и направления дифференцировки в сторону ГМК.

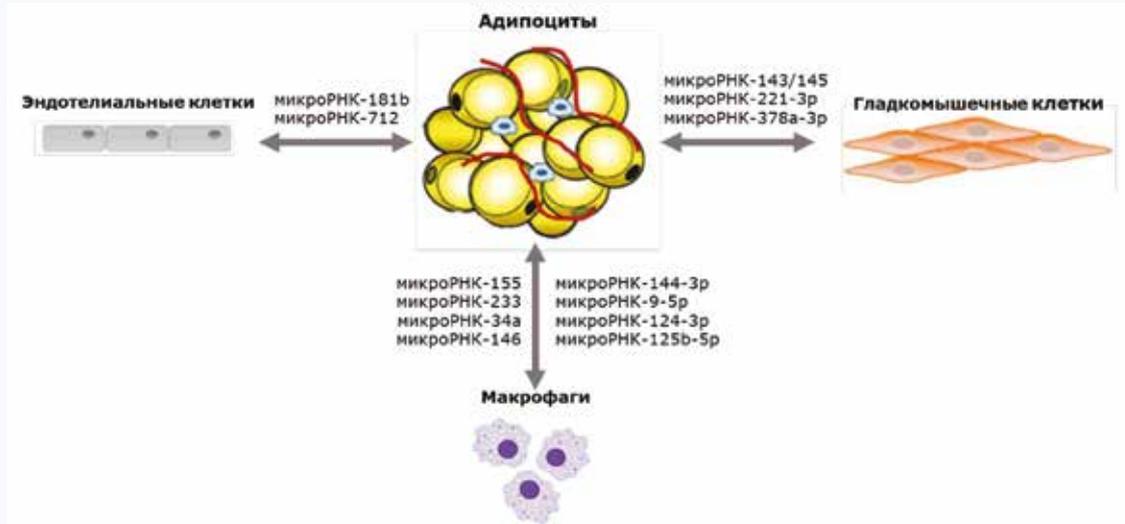


Рис. 1. Роль экзосомальных микроРНК, продуцируемых адипоцитами периваскулярной жировой ткани, в регуляции сосудистого гомеостаза [18]
Fig. 1. The role of exosomal microRNAs produced by PVAT adipocytes in the regulation of vascular homeostasis [18]

Установлено, что микроРНК-181b оказывала противовоспалительное действие, усиливала выработку eNOS и предотвращала эндотелиальную дисфункцию у мышей с ожирением [21]. Однако точный механизм, посредством которого экзосомальные микроРНК адипоцитов влияют на функцию эндотелия или соседних адипоцитов, остается неясным. Имеются сведения, что при гипертонии, ассоциированной с ожирением, наблюдается увеличение концентрации микроРНК-214 в ПВЖТ, которое происходит главным образом за счет секреторной активности Т-лимфоцитов, инфильтрирующих сосуд. Установлено, что экспрессия микроРНК-214 напрямую коррелирует с развитием периваскулярного фиброза и дисфункцией эндотелия [22].

В недавних исследованиях представлены прямые доказательства критической роли экзосомальных микроРНК ПВЖТ в регуляции фенотипической модификации макрофагов при воспалении, ассоциированном с метаболическими нарушениями. Были выявлены специфические микроРНК, участвующие в поляризации макрофагов ПВЖТ. Так, показано, что микроРНК-155, 144-3p и 9-5p способствуют провоспалительной поляризации M1-макрофагов [23]. Напротив, микроРНК-124-3p, 125b-5p, 223, 34a, 30 и 146a индуцируют противовоспалительную поляризацию M2-макрофагов [24]. Как преадипоциты, так и макрофаги, находящиеся в ПВЖТ, могут активировать секрецию микроРНК и, влияя на морфофункциональный статус эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вызывать нарушения тонуса сосудов [25]. В связи с тем, что микроРНК получили признание в качестве потенциальных биомаркеров различных заболеваний, в настоящее время актуальность представляют исследования сложных механизмов, посредством ко-

торых микроРНК, экспрессируемые в ПВЖТ, влияют на различные типы клеток сосудистой системы и участвуют в патогенезе ССЗ.

Сероводород как системный регулятор обмена веществ и сосудистого гомеостаза

Газотрансмиттеры представляют собой небольшие молекулы эндогенного газа, которые обладают способностью диффундировать в клетки для взаимодействия со своими мишенями и индуцировать ряд внутриклеточных реакций сигнальной трансдукции [26, 27]. Ввиду высокой растворимости в липидах для проникновения через клеточные мембраны газотрансмиттерам не требуется взаимодействие с рецепторами плазматической мембраны, равно как и участие специального переносчика для передачи сигнала. Как было описано выше, ПВЖТ в качестве релаксирующих факторов продуцирует газотрансмиттеры – NO и H₂S. Несмотря на то, что H₂S был ранее известен как токсичный газ, многочисленные экспериментальные исследования показывают, что он производится ферментативно во многих клетках организма животных и человека, а также опосредует ряд таких физиологических функций, как регуляция сосудистого тонуса, ангиогенез [28], нейротрансмиссия [29, 30], продукция инсулина [27], участвует в процессах липолиза и адипогенеза [31], апоптоза, развитии воспаления [32].

Известно, что H₂S в организме человека и животных синтезируется двумя цитозольными ферментами – цистатионин-γ-лиазой (CSE) и цистатионин-β-синтазой (CBS), а также одним митохондриальным ферментом – 3-меркаптопируватсеротрансферазой (3MST), с использованием общего субстрата, аминокислоты L-цистеина [33] (рис. 2).

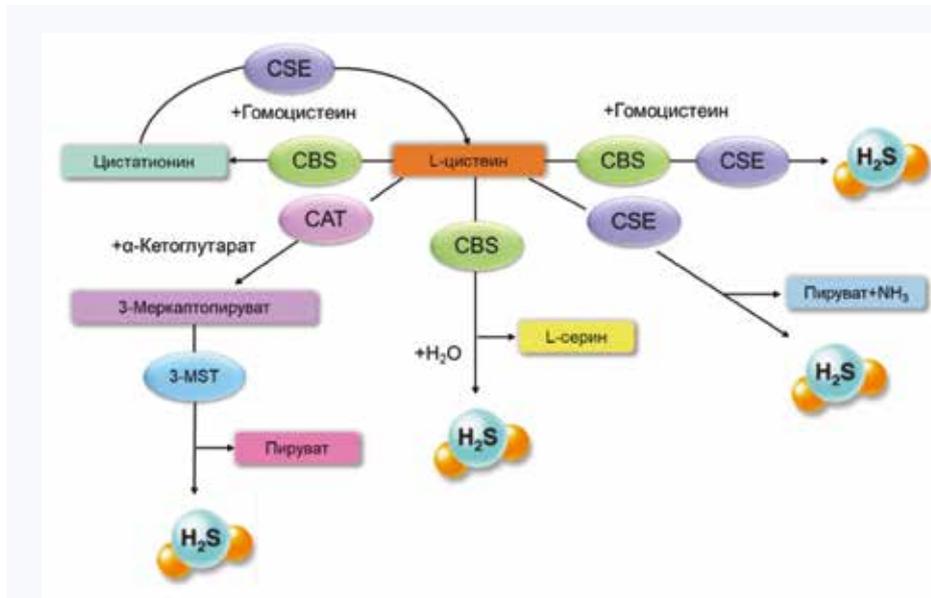


Рис. 2. Схематическое изображение биосинтеза H₂S [33]
Fig. 2. Schematic presentation of H₂S biosynthesis [33]

Неферментативная генерация H₂S происходит в присутствии восстановленных эквивалентов, таких как НАДФН и НАДН, активных форм серы в персульфидах, тиосульфате и полисульфидах, которые восстанавливаются до H₂S, и других метаболитов [34]. Что касается процесса деградации H₂S, то он может идти разными путями.

Поскольку H₂S является восстановителем и часто потребляется окислительными факторами, присутствующими во многих тканях, то, вероятно, основной путь катаболизма H₂S представлен его окислением в митохондриях, где он быстро превращается в сульфитные и сульфатные формы [35].

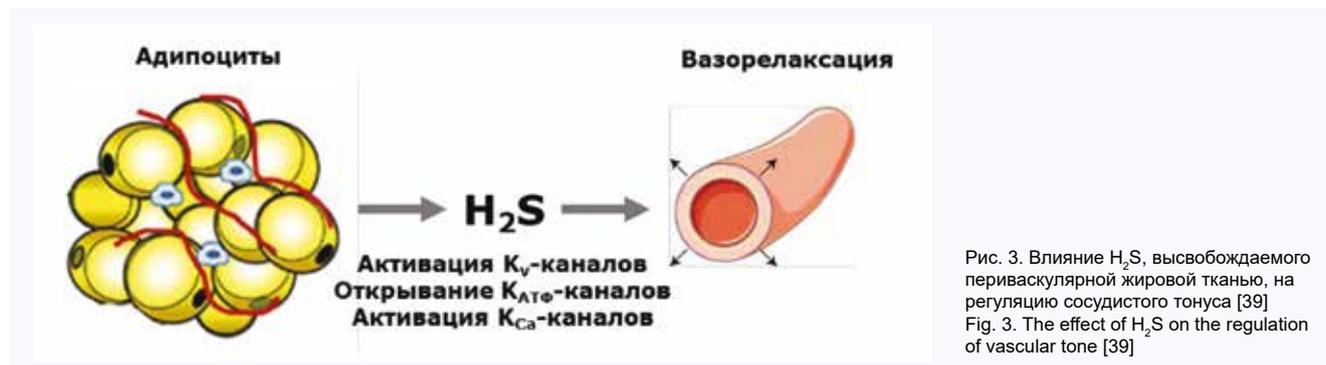
Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что H_2S участвует в регуляции углеводного и липидного обменов, нарушение которых играет важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ. В частности было показано, что H_2S , продуцируемый жировыми клетками, влияет на их чувствительность к инсулину за счет повышения экспрессии белка субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) в адипоцитах, а ингибирование экспрессии CSE снижало индуцированную TNF α резистентность к инсулину в адипоцитах [36]. Однако весь комплекс механизмов, посредством которых H_2S влияет на чувствительность адипоцитов к инсулину, к настоящему времени не установлен, что определяет актуальность исследований, проводимых в данной области.

Было установлено, что H_2S регулирует адипогенез посредством посттрансляционной модификации белков, участвующих в данном процессе [27]. В эксперименте показано, что введение экзогенных доноров H_2S (GYY4137 в сочетании с NaHS) способствовало экспрессии генов адипогенеза (*ADIPOQ*, *PPARG*, *SLC2A4*, *CIDEA* и *FASN*) в жировой ткани и приводило к адипогенной дифференцировке преадипоцитов [37]. Y. Ding и соавт. [38] продемонстрировали, что H_2S может напрямую модифицировать белок перлипин-1 (pln-1), непосредственно участвующий в липолизе и регулирующий транслокацию гормон-чув-

ствительной липазы – фермента, ответственного за гидролиз триацилглицеролов. Действительно, донор H_2S (GYY4137) индуцировал посттрансляционную модификацию pln-1, вызывая нарушение его фосфорилирования.

Напротив, J. Bełtowski и соавт. сообщили, что введение экзогенного H_2S крысам с ожирением сопровождалось зависящим от времени увеличением уровней неэтерифицированных жирных кислот и глицерина в их крови, что, по мнению авторов, может способствовать восстановлению липидного гомеостаза [31]. В 2017 г. N.N. Haj-Yasein и соавт. [13] продемонстрировали, что диета с низким содержанием цистеина предотвращает набор массы тела у мышей и, соответственно, способствует индукции экспрессии гена PPAR γ со снижением дифференцировки адипоцитов. При этом добавление агониста PPAR γ (BRL-49653) частично нивелировало ингибирующий эффект диеты с низким содержанием цистеина.

Участие H_2S , продуцируемого эндотелием и ГМК, в регуляции сосудистого гомеостаза обусловлено как за счет активации эндотелиальных Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов (K_{Ca} -каналов), которые гиперполяризуют подлежащую мембрану сосудистых ГМК, так и напрямую через стимуляцию АТФ-чувствительных K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов) и ингибирование потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов гладких мышц [39] (рис. 3).



Установлено, что в ПВЖТ у человека, крысы и мыши процесс образования эндогенного H_2S в основном катализируется ферментом CSE [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что H_2S оказывает мощный вазорелаксирующий эффект в аорте крысы [7], тонкой и брыжеечных артериях [40]. Интересно, что H_2S также повышает чувствительность клеток сосудистой стенки к сосудорасширяющим стимулам, модулируя активность eNOS, что сопровождается усилением выработки NO [37]. H_2S трансформирует множество белков-мишеней посредством реакций персульфидирования посредством посттрансляционной модификации гидросульфидных групп остатков цистеина (RSH) в персульфиды (RSSH) [34], а также участвует в окислительно-восстановительных реакциях, связывая АФК и свободные радикалы NO либо активируя внутриклеточные антиоксидантные системы, в том числе увеличивая выработку глутатиона [35].

Роль сероводорода в регуляции вазоактивной функции периваскулярной жировой ткани при метаболическом синдроме и ожирении

В литературе имеются данные о том, что при различных патологических состояниях, ассоциированных с

нарушением обмена веществ, таких как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, происходит нарушение продукции и снижение биодоступности H_2S [28, 31]. Согласно исследованиям J. Bełtowski и соавт. [41], у крыс, получавших высококалорийную диету в течение 3 мес., независимо от состава рациона, был нарушен вазорелаксирующий эффект ПВЖТ грудной аорты, что было связано со снижением экспрессии и активности CSE, а также продукции H_2S . Введение животным агонистов PPAR γ повышало экспрессию CSE и уровень H_2S . У животных, получавших высококалорийную диету в течение 1 мес., антисократительный эффект ПВЖТ был выражен сильнее. При этом у них не изменялась экспрессия CSE, но продукция H_2S оказалась выше, чем у животных контрольной группы. Как показали дальнейшие исследования, кратковременное содержание животных на диете с высокой концентрацией жиров приводило к нарушению окисления H_2S в жировой ткани вследствие подавления биогенеза митохондрий [31]. В исследованиях на крысах, получавших высокожировую диету, было показано, что введение экзогенного донора H_2S (NaHS) предотвращало повреждение клеток мезентериальных капилляров, а также способствовало восстановлению окислительно-восстановительного баланса в брыжеечной ПВЖТ [42].

В эксперименте было установлено, что у крыс с гипертриглицеролиемией и гипергликемией эндогенный H_2S участвует в ингибировании эндотелий-зависимой вазорелаксации сосудистых гладких мышц как с сохранной, так и с удаленной ПВЖТ. Эти результаты свидетельствуют о том, что в зависимости от типа реакции (констрикция или релаксация) вазоактивные эффекты эндогенного H_2S при метаболической патологии могут переключаться с релаксирующего на сократительный. Эксперименты по совместному культивированию макрофагов ПВЖТ и сосудистых сегментов, полученных у здоровых мышей и мышей с ожирением, показали, что макрофаги, рекрутируемые в ПВЖТ на фоне воспаления и окислительного стресса при ожирении, способствуют снижению продукции H_2S и дисфункции сосудистого эндотелия [43]. При этом нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации полностью устранялось путем введения донора GYY4137 и восстановления уровня H_2S в культуре. Установлено также, что снижение продукции H_2S приводит к усилению экспрессии молекул эндотелиальной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, которые способствуют адгезии моноцитов к эндотелиальному слою сосудов, что приводит к последующему развитию воспалительной реакции в стенке сосуда. Показано, что экзогенное введение NaHS или GYY4137 ингибирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 и, таким образом, снижает дисфункцию эндотелиальных клеток [44]. Аналогичным образом экзогенное добавление NaHS может подавлять пролиферацию и миграцию сосудистых ГМК, вызванную высоким содержанием глюкозы и липидов. Недавнее исследование показало, что H_2S препятствует ремоделированию сосудов через сигнальный путь PPAR δ /SOCS3 [45].

Установлено, что H_2S влияет на синтез или созревание компонентов внеклеточного матрикса: коллагена, эластина и фибронектина, а также регулирует экспрессию и активность других белков, таких как металлопротеиназы и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [46], которые играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Влияние H_2S на сосудистый гомеостаз может также реализовываться через подавление экспрессии в ПВЖТ воспалительных факторов IL-18 и IL-1 β , молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) [44], E-селектина и хемокинов [47]. Известно, что снижение продукции H_2S в адипоцитах сопровождается усилением экспрессии воспалительных факторов, таких как IL-6 и TNF α [27]. В адипоцитах мышей гиперэкспрессия CSE снижала исходно высокую экспрессию MCP-1 и, таким образом, способствовала подавлению их провоспалительной активации. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что H_2S может влиять на функциональную активность ПВЖТ посредством модуляции выработки адипокинов. Было установлено, что на фоне гипергликемии происходит снижение секреции адипонектина зрелыми адипоцитами, в то время как сверхэкспрессия CSE либо введение доноров H_2S нивелировали эффекты глюкозы и повышали секрецию адипонектина [48]. С.В. Gomez и соавт. [49] показали, что введение крысам экзогенных доноров NaHS и L-цистеина приводило к снижению концентрации лептина в крови, уровень которого исходно был повышен на фоне высокожировой диеты.

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли дисфункции ПВЖТ в патогенезе атеросклеротических и гипертонических нарушений, а также о связи между продукцией H_2S и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии у людей с ожирением [50].

F. Comas и соавт. [27] обнаружили, что у пациентов с морбидным ожирением концентрация H_2S в сыворотке крови увеличивалась пропорционально объему жировой массы. При этом снижение индекса массы тела и окружности талии вследствие похудения сопровождалось понижением уровня H_2S в крови. Эксперименты на эксплантатах жировой ткани человека и изолированных преадипоцитах показали, что введение доноров H_2S или индукция эндогенного биосинтеза H_2S приводили к активации адипогенеза, усилению эффектов инсулина и транскрипционной активности PPAR γ . В свою очередь, химическое ингибирование и нокаут генов ферментов, ответственных за синтез H_2S (CSE, CBS, MPST), вызывали нарушение дифференцировки адипоцитов и усиление воспаления.

В ряде клинических исследований изучалась возможная роль серосодержащих аминокислот в липидном обмене. У лиц с ожирением была выявлена положительная корреляция между уровнями цистеина в плазме (но не метионина) и массой жировой ткани [50]. Было также продемонстрировано, что низкая концентрация серосодержащих аминокислот в рационе в течение 8 нед. приводит к потере веса (~20%), увеличению уровня кетоновых тел и снижению концентрации лептина в крови у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой лиц, находящихся на диете, богатой серосодержащими аминокислотами. Таким образом, низкое содержание в рационе серосодержащих аминокислот, являющихся источником для синтеза H_2S , способствует снижению объема жировой ткани. При этом роль самих серосодержащих аминокислот в регуляции метаболизма жировой ткани, независимо от их участия в биогенезе H_2S , нельзя исключать. Например, известно, что цистеин и гомоцистеин непосредственно участвуют в эндогенной продукции газотрансммиттера H_2S , тогда как другие серосодержащие аминокислоты, в частности таурин, вносят меньший вклад в биосинтез H_2S . Также было показано, что ограничение цистеина, но не метионина, увеличивало выработку эндогенного серина, а его концентрация в плазме отрицательно коррелировала с уровнем триацилглицеролов и риском развития метаболического синдрома. При этом на фоне дефицита цистеина усиливался биосинтез цистеина из метионина, что приводило к увеличению продукции промежуточного продукта – гомоцистеина, являющегося предшественником H_2S что, таким образом, частично нивелировало недостаток биосинтеза H_2S в условиях ограничения цистеина.

Заключение

Взаимосвязь морфофункционального статуса ПВЖТ с риском развития и тяжестью течения заболеваний сердечно-сосудистой системы в настоящее время не вызывает сомнений. В физиологических условиях ПВЖТ генерирует ряд медиаторов, участвующих в поддержании нормального функционирования сосудистой стенки. При дисфункции ПВЖТ ее секреторный фенотип изменяется с преобладанием провоспалительного и вазоконстрикторного эффектов, что способствует прогрессированию ССЗ.

Одним из биологически активных веществ, выделяемых ПВЖТ, является газотрансммиттер H_2S . Существующие на сегодняшний день сведения об эффекторной роли H_2S в поддержании сосудистого гомеостаза, а также в развитии ассоциированных с его нарушением заболеваний, позволяют рассматривать H_2S в качестве возможного претендента на роль протекторного биологического

агента. Дальнейшее изучение клеточных и молекулярных механизмов действия газомедиатора H₂S на клетки-мишени поможет наиболее полно охарактеризовать его

роль в патогенезе сосудистой дисфункции и расширит возможности для разработки способов профилактики и патогенетической терапии ССЗ.

Литература / References

- Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., Fuster V., Roth G.A. The global burden of cardiovascular diseases and risk: A compass for future health. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;80(25):2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Li X., Zhai Y., Zhao J., He H., Li Y., Liu Y. et al. Impact of metabolic syndrome and its components on prognosis in patients with cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:704145. DOI: 10.3389/fcvm.2021.704145.
- Hillock-Watling C., Gottlieb A.I. The pathobiology of perivascular adipose tissue (PVAT), the fourth layer of the blood vessel wall. *Cardiovasc. Pathol.* 2022;61:107459. DOI: 10.1016/j.carpath.2022.107459.
- Bragina A., Rodionova Y., Druzhinina N., Suvorov A., Osadchik K., Ishina T. et al. Relationship between perivascular adipose tissue and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2024;22(1):1–14. DOI: 10.1089/met.2023.0097.
- Chang L., Garcia-Barrio M.T., Chen Y.E. Perivascular adipose tissue regulates vascular function by targeting vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1094–1109. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.312464.
- Adachi Y., Ueda K., Takimoto E. Perivascular adipose tissue in vascular pathologies—a novel therapeutic target for atherosclerotic disease? *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1151717. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1151717.
- Golas S., Berenyiova A., Majzunova M., Drobna M., Tuorkey M.J., Cacaniovova S. The vasoactive effect of perivascular adipose tissue and hydrogen sulfide in thoracic aortas of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Biomolecules.* 2022;12(3):457. DOI: 10.3390/biom12030457.
- Costa R.M., Neves K.B., Tostes R.C., Lobato N.S. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front. Physiol.* 2018;9:253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253.
- Stanek A., Brożyna-Tkaczyk K., Myśliński W. The role of obesity-induced perivascular adipose tissue (PVAT) dysfunction in vascular homeostasis. *Nutrients.* 2021;13(11):3843. DOI: 10.3390/nu13113843.
- Ahmed A., Bibi A., Valoti M., Fusi F. Perivascular adipose tissue and vascular smooth muscle tone: Friends or foes? *Cells.* 2023;12(8):1196. DOI: 10.3390/cells12081196.
- Man A.W.C., Zhou Y., Xia N., Li H. Perivascular adipose tissue oxidative stress in obesity. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(8):1595. DOI: 10.3390/antiox12081595.
- Ramirez J.G., O'Malley E.J., Ho W.S.V. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(20):3482–3495. DOI: 10.1111/bph.13767.
- Haj-Yasein N.N., Berg O., Jermerén F., Refsum H., Nebb H.I., Dalen K.T. Cysteine deprivation prevents induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 and adipose differentiation of 3T3-L1 cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2017;1862(6):623–635. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.02.009.
- Zaborska K.E., Wareing M., Edwards G., Austin C. Loss of anti-contractile effect of perivascular adipose tissue in offspring of obese rats. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2016;40(8):1205–1214. DOI: 10.1038/ijo.2016.62.
- Farias-Itao D.S., Pasqualucci C.A., de Andrade R.A., da Silva L.F.F., Yahagi-Estevam M., Lage S.H.G. et al. Macrophage polarization in the perivascular fat was associated with coronary atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(6):e023274. DOI: 10.1161/JAHA.121.023274.
- Cheng C.K., Ding H., Jiang M., Yin H., Gollasch M., Huang Y. Perivascular adipose tissue: Fine-tuner of vascular redox status and inflammation. *Redox Biol.* 2023;62:102683. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102683.
- Kumar R.K., Jin Y., Watts S.W., Rockwell C.E. Naïve, Regulatory, activated, and memory immune cells co-exist in PVATs that are comparable in density to non-PVAT fats in health. *Front. Physiol.* 2020;11:58. DOI: 10.3389/fphys.2020.00058.
- Chen H.H., Li H.F., Tseng T.L., Lin H. Perivascular adipose tissue and adipocyte-derived exosomal miRNAs maintain vascular homeostasis. *Heliyon.* 2023;9(12):e22607. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22607.
- Li X., Ballantyne L.L., Yu Y., Funk C.D. Perivascular adipose tissue-derived extracellular vesicle miR-221-3p mediates vascular remodeling. *FASEB J.* 2019;33(11):12704–12722. DOI: 10.1096/fj.201901548R.
- Balbino-Silva C.S., Couto G.K., Lino C.A., de Oliveira-Silva T., Lunardon G., Huang Z.P. et al. miRNA-22 is involved in the aortic reactivity in physiological conditions and mediates obesity-induced perivascular adipose tissue dysfunction. *Life Sci.* 2023;316:121416. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121416.
- Sun X., Lin J., Zhang Y., Kang S., Belkin N., Wara A.K. et al. MicroRNA-181b improves glucose homeostasis and insulin sensitivity by regulating endothelial function in white adipose tissue. *Circ. Res.* 2016;118(5):810–821. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308166.
- Nosalski R., Siedlinski M., Denby L., McGinnigle E., Nowak M., Cat A.N.D. et al. T-cell-derived miRNA-214 mediates perivascular fibrosis in hypertension. *Circ. Res.* 2020;126(8):988–1003. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315428.
- Essandoh K., Li Y., Huo J., Fan G.C. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response. *Shock.* 2016;46(2):122–131. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000604.
- Runtsch M.C., Nelson M.C., Lee S.H., Voth W., Alexander M., Hu R. et al. Anti-inflammatory microRNA-146a protects mice from diet-induced metabolic disease. *PLoS Genet.* 2019;15(2):e1007970. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007970.
- Soci U.P.R., Cavalcante B.R.R., Improta-Caria A.C., Roeber L. The epigenetic role of MiRNAs in endocrine crosstalk between the cardiovascular system and adipose tissue: A bidirectional view. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:910884. DOI: 10.3389/fcell.2022.910884.
- Hendriks K.D., Maassen H., van Dijk P.R., Henning R.H., van Goor H., Hillebrands J.L. Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;45:87–93. DOI: 10.1016/j.coph.2019.07.001.
- Comas F., Moreno-Navarrete J.M. The impact of H₂S on obesity-associated metabolic disturbances. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):633. DOI: 10.3390/antiox10050633.
- Zhang Y.X., Jing M.R., Cai C.B., Zhu S.G., Zhang C.J., Wang Q.M. et al. Role of hydrogen sulphide in physiological and pathological angiogenesis. *Cell Prolif.* 2023;56(3):e13374. DOI: 10.1111/cpr.13374.
- Yakovlev A.V., Kurmasheva E.D., Giniatullin R., Khalilov I., Sitdikova G.F. Hydrogen sulfide inhibits giant depolarizing potentials and abolishes epileptiform activity of neonatal rat hippocampal slices. *Neuroscience.* 2017;340:153–165. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.051.
- Panthi S., Manandhar S., Gautam K. Hydrogen sulfide, nitric oxide, and neurodegenerative disorders. *Transl. Neurodegener.* 2018;7:3. DOI: 10.1186/s40035-018-0108-x.
- Bełtowski J., Wiórkowski K. Role of hydrogen sulfide and polysulfides in the regulation of lipolysis in the adipose tissue: Possible implications for the pathogenesis of metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1346. DOI: 10.3390/ijms23031346.
- Hine C., Ponti A.K., Cáliz-Molina M.Á., Martín-Montalvo A. H₂S serves as the immunoregulatory essence of apoptotic cell death. *Cell Metab.* 2024;36(1):3–5. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.006.
- Testai L., Citi V., Martelli A., Brogi S., Calderone V. Role of hydrogen sulfide in cardiovascular ageing. *Pharmacol. Res.* 2020;160:105125. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105125.
- Filipovic M.R., Zivanovic J., Alvarez B., Banerjee R. Chemical biology of H₂S signaling through persulfidation. *Chem. Rev.* 2018;118(3):1253–1337. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00205.
- Cirino G., Szabo C., Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol. Rev.* 2023;103(1):31–276. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021.
- Kowalczyk-Bołtuć J., Wiórkowski K., Bełtowski J. Effect of exogenous hydrogen sulfide and polysulfide donors on insulin sensitivity of the adipose tissue. *Biomolecules.* 2022;12(5):646. DOI: 10.3390/biom12050646.
- Tian Z., Deng N.H., Zhou Z.X., Ren Z., Xiong W.H., Jiang Z.S. The role of adipose tissue-derived hydrogen sulfide in inhibiting atherosclerosis. *Nitric Oxide.* 2022;127:18–25. DOI: 10.1016/j.niox.2022.07.001.
- Ding Y., Wang H., Geng B., Xu G. Sulfhydrylation of perlipin 1 is involved in the inhibitory effects of cystathionine gamma lyase / hydrogen sulfide on adipocyte lipolysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;521(3):786–790. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.192.
- Lv B., Chen S., Tang C., Jin H., Du J., Huang Y. Hydrogen sulfide and vascular regulation – An update. *J. Adv. Res.* 2020;27:85–97. DOI: 10.1016/j.jare.2020.05.007.
- Cacaniovova S., Majzunova M., Golas S., Berenyiova A. The role of perivascular adipose tissue and endogenous hydrogen sulfide in vasoactive responses of isolated mesenteric arteries in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019;70(2). DOI: 10.26402/jpp.2019.2.13.

41. Beltowski J., Guranowski A., Jamroz-Wiśniewska A., Wolski A., Hałas K. Hydrogen-sulfide-mediated vasodilatory effect of nucleoside 5'-monophosphorothioates in perivascular adipose tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015;93(7):585–595. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0543.
42. Revenko O., Pavlovskiy Y., Savytka M., Yashchenko A., Kovalyshyn V., Chelpanova I. et al. Hydrogen sulfide prevents mesenteric adipose tissue damage, endothelial dysfunction, and redox imbalance from high fructose diet-induced injury in aged rats. *Front. Pharmacol.* 2021;12:693100. DOI: 10.3389/fphar.2021.693100.
43. Candela J., Wang R., White C. Microvascular endothelial dysfunction in obesity is driven by macrophage-dependent hydrogen sulfide depletion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(5):889–899. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309138.
44. Kumar A., Bhatia M. Role of hydrogen sulfide, substance P and adhesion molecules in acute pancreatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(22):12136. DOI: 10.3390/ijms222212136.
45. Tian D., Teng X., Jin S., Chen Y., Xue H., Xiao L. et al. Endogenous hydrogen sulfide improves vascular remodeling through PPAR δ /SOCS3 signaling. *J. Adv. Res.* 2020;27:115–125. DOI: 10.1016/j.jare.2020.06.005.
46. Zhu J., Yang G. H₂S signaling and extracellular matrix remodeling in cardiovascular diseases: A tale of tense relationship. *Nitric Oxide.* 2021;116:14–26. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.004.
47. Yue L.M., Gao Y.M., Han B.H. Evaluation on the effect of hydrogen sulfide on the NLRP3 signaling pathway and its involvement in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Cell Biochem.* 2019;120(1):481–492. DOI: 10.1002/jcb.27404.
48. Pan Z., Wang J., Xu M., Chen S., Li X., Sun A. et al. Hydrogen sulfide protects against high glucose induced lipid metabolic disturbances in 3T3 L1 adipocytes via the AMPK signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(5):4119–4124. DOI: 10.3892/mmr.2019.10685.
49. Gomez C.B., de la Cruz S.H., Medina-Terol G.J., Beltran-Ornelas J.H., Sánchez-López A., Silva-Velasco D.L. et al. Chronic administration of NaHS and L-Cysteine restores cardiovascular changes induced by high-fat diet in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;863:172707. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172707.
50. Tong Y., Zuo Z., Li X., Li M., Wang Z., Guo X. et al. Protective role of perivascular adipose tissue in the cardiovascular system. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1296778. DOI: 10.3389/fendo.2023.1296778.

Информация о вкладе авторов

Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В. – разработка концепции рукописи, написание основных разделов рукописи.

Иванов В.В., Буйко Е.Е. – подбор литературных источников, их структуризация.

Чернышов Н.А. – подготовка иллюстраций.

Гусакова С.В., Ковалев И.В. – редактирование рукописи, подготовка к публикации.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Воронкова Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и генетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>.

E-mail: voronkova-ov@yandex.ru.

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, руководитель центра доклинических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>.

E-mail: ivanovv1953@gmail.com.

Буйко Евгений Евгеньевич, младший научный сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>.

E-mail: buykoevgen@yandex.ru.

Чернышов Никита Алексеевич, ассистент кафедры биологии и генетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4008-5606>.

E-mail: nchernyschov@mail.ru.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-5047-8668>.

E-mail: gusacova@yandex.ru.

Ковалев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>.

E-mail: kovalew@mail.ru.

 **Бирулина Юлия Георгиевна**, e-mail: birulina20@yandex.ru

Поступила 22.05.2024;
рецензия получена 06.06.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information on author contributions

Birulina J.G., Voronkova O.V. – concept and design, manuscript writing. Ivanov V.V. Buyko E.E. – selection and structuring of literary sources.

Chernyshev N.A. – figure preparation.

Gusakova S.V., Kovalev I.V. – manuscript editing, preparation for publication. All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

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

Information about the authors

Julia G. Birulina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Olga V. Voronkova, Dr. Sci. (Med.), Head of Biology and Genetics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>.

E-mail: voronkova-ov@yandex.ru.

Vladimir V. Ivanov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Center of Preclinical Studies, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>.

E-mail: ivanovv1953@gmail.com.

Evgeny E. Buyko, Junior Research Scientist, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>.

E-mail: buykoevgen@yandex.ru.

Nikita A. Chernyshev, Assistant Professor, Biology and Genetics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4008-5606>.

E-mail: nchernyschov@mail.ru.

Svetlana V. Gusakova, Dr. Sci. (Med.), Head of Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-5047-8668>.

E-mail: gusacova@yandex.ru.

Igor V. Kovalev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>.

E-mail: kovalew@mail.ru.

 Julia G. Birulina, e-mail: birulina20@yandex.ru.

Received 22.05.2024;
review received 06.06.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-26-37>
УДК 612.17-053.32:616.1

Физиология детского сердца и патогенетические механизмы, оказывающие влияние на процесс роста и развития сердечно-сосудистой системы у рожденных преждевременно: современный взгляд на проблему

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², Г.В. Неклюдова¹,
Е.О. Алексеева¹, Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии, Томский НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель представленного аналитического обзора: изучение состояния тканевого гомеостаза сердца в процессе онтогенеза в условиях недоношенности в свете современных фундаментальных знаний по биологии стволовых клеток сердца, строению кардиомиоцитов, паракринным механизмам регуляции и другим патогенетическим механизмам, влияющим на рост, развитие и ремоделирование сердечно-сосудистой системы в детском возрасте и в отдаленной перспективе.

Стратегия поиска литературы. Поиск исследований и аналитических обзоров литературы проведен в базах данных Cochrane library, MEDLINE, Академия Google, PubMed и других базах в основном за период с января 2018 до декабря 2023 г. Для включения независимым образом отбирались публикации / исследования, отражающие различные аспекты физиологии детского сердца у рожденных преждевременно (клинические и экспериментальные аспекты). Предпочтение отдавалось рандомизированным контролируемым исследованиям.

Результаты. На основании современных представлений о до- и постимплантационном (постнатальном) развитии и росте детского сердца дан анализ процессам постнатального роста и развития сердца детей, рожденных здоровыми доношенными и недоношенными при спонтанном естественном зачатии. Проведен анализ основных патогенетических механизмов, влияющих на рост и развитие детского сердца во внутриутробный и постнатальный период.

Заключение. Экспериментальные и клинические данные обоснованно требуют осознанной ревизии фундаментальных теоретических постулатов о регенеративных возможностях миокарда в различные периоды детского возраста, включая клиническую группу рожденных недоношенными, и практических установок по ведению беременности при угрозе прерывания и бесплодии (мероприятия в доимплантационный период при использовании вспомогательных репродуктивных технологий), по проводимой комбинированной / интенсивной (в том числе респираторной) терапии в неонатальный период, по длительному наблюдению в амбулаторных условиях за рожденными преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела детьми и взрослыми с целью профилактики, скрининга и лечения потенциальных последствий для здоровья сердечно-сосудистой системы на протяжении всей жизни.

Ключевые слова: недоношенность; детское сердце; контрактильность; биология стволовых клеток сердца; кардиомиоциты.

Финансирование: представленная публикация выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Павлюкова Елена Николаевна, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Соответствие принципам этики:	все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г., и ее последующих обновлениях, одобрены локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021 г.). Информированное согласие получено от законных представителей, каждого родителя ребенка; подписано после разъяснения характера предстоящего исследования.
Для цитирования:	Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Алексеева Е.О., Карпов Р.С. Физиология детского сердца и патогенетические механизмы, оказывающие влияние на процесс роста и развития сердечно-сосудистой системы у рожденных преждевременно: современный взгляд на проблему. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):26–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-26-37 .

Pediatric heart physiology and pathogenetic mechanisms affecting the process of growth and development of the cardiovascular system premature infants: a modern view at the problem

Elena N. Pavlyukova¹, Marina V. Kolosova², Galina V. Neklyudova¹, Evgeniya O. Alekseeva¹, Rostislav S. Karpov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the state of cardiac tissue homeostasis in the process of ontogenesis in prematurity in the light of modern fundamental knowledge on the biology of cardiac stem cells, the structure of cardiomyocytes, paracrine regulation mechanisms and other pathogenetic mechanisms affecting the growth, development and remodeling of the cardiovascular system in childhood and in follow-up.

Literature search strategy. A search for studies and analytical literature reviews was conducted in databases Cochrane library, MEDLINE, Google Academy, PubMed and other databases mainly from the beginning of 2018 to December 2023. Publications/studies reflecting various aspects of the physiology of the infant heart in premature infants (clinical and experimental aspects) were independently selected for inclusion. Preference was given to randomized controlled trials.

Results. Based on modern concepts of pre- and post-implantation (postnatal) development and growth of the infant heart, the analysis of the processes of postnatal growth and development of the heart of children born healthy full-term and premature with spontaneous natural conception is given. The analysis of the main pathogenetic mechanisms influencing the processes of growth and development of the child's heart in the intrauterine and postnatal period is carried out.

Conclusion. Experimental and clinical data reasonably require a conscious revision of the fundamental theoretical postulates about the regenerative capabilities of the myocardium in various periods of childhood, including the clinical group of premature babies, and practical guidelines for pregnancy management with the threat of abortion and infertility (preimplantation measures using assisted reproductive technologies), combined/intensive (including, respiratory) therapy in the neonatal period, long-term outpatient follow-up of children and adults born prematurely with low, very low and extremely low body weight in order to prevent, screen and treat potential effects on the health of the cardiovascular system throughout life. The information provided is very useful for a wide range of readers – biologists, embryologists, reproductive doctors, obstetricians, gynecologists, neonatologists, pediatricians, internists, cardiologists, surgeons.

Keywords:	prematurity; infant heart; contractility; biology of heart stem cells; cardiomyocytes.
Funding:	the work was carried out in accordance with the fundamental work "Fundamental aspects of the formation of structural and functional changes in the heart and blood vessels in different age groups at the preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases", Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Adherence to ethical standards:

all studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics formulated in the Declaration of Helsinki of 1964 and its subsequent updates and approved by the local ethics committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 210 of 02/18/2021). An informed consent was obtained from the legal representative of each child, signed after an explanation of the potential risks and benefits and the nature of the study.

For citation:

Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Alekseeva E.O., Karpov R.S. Pediatric heart physiology and pathogenetic mechanisms affecting the process of growth and development of the cardiovascular system premature infants: a modern view at the problem. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):26–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-26-37>.

Введение

Поскольку около 9% новорожденных во всем мире рождаются недоношенными, возрастает необходимость дальнейших исследований оптимальных режимов, образа жизни и клинических мероприятий, которые могут благотворно влиять и изменять морфологию и функцию сердечно-сосудистой системы в этой растущей популяции [1]. Среди факторов риска раннего развития ишемической болезни сердца патология детей периода новорожденности традиционно не рассматривается. Однако опубликованные результаты крупного национального когортного исследования, проведенного в Швеции, содержат ряд принципиальных выводов, позволяющих по-новому взглянуть на проблему и расширить известную группу факторов риска, включив гестационный возраст при рождении, обратный коррелирующий с риском развития ишемической болезни сердца во взрослом возрасте; факторы «недоношенность» и «преждевременные роды» [2, 3]. Установлены признаки ремоделирования сердца, проявления систолической и диастолической дисфункций, ремоделирования сосудов (аорты, сонных артерий, коронарных артерий) в детском и взрослом возрастах у добровольцев, рожденных недоношенными, по сравнению с доношенными сверстниками. Полученные результаты подтверждают гипотезу о чрезвычайной значимости фактора риска «преждевременные роды» для раннего дебюта заболеваний сердечно-сосудистой системы [4].

Неблагоприятные воздействия до и после родов, с которыми сталкиваются недоношенные дети, могут повлиять на структуру и функцию сердца в дальнейшем – например, использование необходимых для выживания недоношенных детей глюкокортикоидов [5].

Так как для проявления сердечно-сосудистых заболеваний при недоношенности требуется много десятилетий, то весьма вероятно их ускоренное формирование у взрослых людей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Преждевременные роды следует признать хроническим состоянием / заболеванием, требующим длительного наблюдения для профилактики, скрининга и лечения потенциальных последствий для здоровья потомства на протяжении всей жизни [2–4].

Цель представленного обзора: исследование взаимосвязей формирующихся специфических морфофункциональных особенностей детского сердца в условиях недоношенности с состоянием тканевого гомеостаза в период внутриутробного развития и постнатального онтогенеза в свете современных фундаментальных знаний по строению кардиомиоцитов, биологии стволовых клеток сердца, действию паракринных механизмов регуляции и другим патогенетическим механизмам, влияющим на рост, развитие и ремоделирование сердечно-сосудистой системы в детском возрасте и в отдаленной перспективе.

Обновление кардиомиоцитов в ткани сердца: актуальное состояние вопроса

В отличие от классической точки зрения данные современной литературы свидетельствуют о том, что сердце не является постмитотическим органом; оно сохраняет свою способность обновления всех типов клеток [6–8], способность генерировать новые кардиомиоциты на протяжении всей взрослой жизни [9, 10]. Современные представления о количестве кардиомиоцитов и их характеристиках у детей и взрослых отражены в таблице 1 [6, 11–15].

Таблица 1. Количество кардиомиоцитов
Table 1. Number of cardiomyocytes

Количество кардиомиоцитов	Клиническая группа	Источник литературы
<i>Кардиомиоциты</i>		
3,2 ± 0,75 млрд клеток	Левый желудочек, ребенок в возрасте 1 месяц	Lázár E. et al., 2017 [14]
0,8–1,09 × 10 ⁹ клеток	Ребенок при рождении	Mollova M. et al., 2013 [13]
1,0–1,29 × 10 ⁹ клеток	Ребенок в возрасте 2 месяца	
0,8–1,59 × 10 ⁹ клеток	Ребенок в возрасте 3 месяца	
1,8–2,09 × 10 ⁹ клеток	Ребенок в возрасте 2,5 года –5 лет	
3,7 млрд клеток, 5,6 млрд ядер кардиомиоцитов	Взрослые люди	

Окончание табл. 1
End of table 1

Количество кардиомиоцитов	Клиническая группа	Источник литературы
9,5 млрд ядер кардиомиоцитов	Взрослые люди	Tang Y. et al., 2009 [15], Dell'Era P. et al., 2015 [26]
на 20 г ткани сердца образование $6,9 \times 10^7$ новых кардиомиоцитов в год	Дети, подростки	Lewellyn L. et al., 2011, Mollova M. et al., 2013 [13]
11,223 клеток \pm 2460 на мм ²	Новорожденные	Popescu L. et al., 2015 [6]
28,567 клеток \pm 5920 на мм ²	Дети	
24,817 клеток \pm 3260 на мм ²	Взрослые люди	

Применение метода стереологии позволило сделать заключение: количество кардиомиоцитов на первом году жизни ребенка составило приблизительно 1 млрд, а у взрослых – 4 млрд. Кардиомиоциты генерированы, по-видимому, в результате делений клеток [16].

Измерение объема отдельных кардиомиоцитов установило гипертрофию кардиомиоцитов только через два года после рождения ребенка, что делает актуальным вопрос о том, как сердце растет в возрасте до 2 лет, если не за счет увеличения количества кардиомиоцитов у младенцев и детей раннего возраста [16]. Расчетами установлено обновление около 50% кардиомиоцитов у человека в течение его жизни [17, 18].

В качестве источника происхождения новых кардиомиоцитов широко обсуждаются: костномозговые предшественники, которые через кровоток доставляются в поврежденный миокард и дифференцируются в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов; зрелые кардиомиоциты; резидентные миокардиальные мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в основные типы клеток сердца (кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов) [19–28]. Характеристики кардиомиоцитов в процессе созревания показаны в таблице 2 [24].

Теоретический постулат о росте детского и подросткового сердца, безусловно, сопряжен с положением фундаментального характера об обновлении кардиомиоцитов. Термин «обновление кардиомиоцитов» определяется как способность заменять потерянные кардиомиоциты новыми (term «cardiomyocyte renewal» is defined as the ability to replace lost cardiomyocytes by new ones) [29–31]. Согласно современным представлениям, реализация данного положения связана с рядом таких механизмов, обеспечивающих увеличение массы миокарда после рождения, как гипертрофия кардиомиоцитов, образованных в пренатальный период; пролиферация и гипертрофия кардиомиоцитов, присутствующих при рождении; генерация новых кардиомиоцитов вследствие активации стволовых клеток сердца; сочетание вышеобозначенных процессов. Первый и второй сценарии не требуют участия стволовых клеток сердца [29–32]. Закономерности формирования контрактильно-ротационных механизмов левого желудочка, механика камер сердца в целом на фоне продолжающихся процессов роста сердца и сосудов у детей раннего и дошкольного возраста, рожденных недоношенными при спонтанном зачатии, безусловно, определяются тканевым гомеостазом миокарда [6, 19, 28–31, 33–36].

Таблица 2. Характеристика незрелых кардиомиоцитов и кардиомиоцитов взрослых

Table 2. Characteristics of immature cardiomyocytes and adult cardiomyocytes

Морфология	Параметры	Незрелые кардиомиоциты	Кардиомиоциты взрослых
Форма	Форма	Округлая	Вытянутая, палочковидная
	Емкостные свойства мембраны, pF	17,5	150
Саркомер	Структура	Дезорганизованная	Высокоорганизованная
	Длина, мкм	1,6	2,2
Контрактильные белки, изоформы	Титин	N2BA	N2B
	Тропонин	cTnl	ssTnl
	Миозин	$\beta > \alpha$	$\beta > \alpha$
T-каналы	Сформированность	Нет	Есть
«Гар» контакты	Локализация	По окружности клетки	В интеркалированных дисках
Митохондрии	Локализация в клетке	Нерегулярная сеть в цитоплазме	Равномерно распределяются

Считается, что новые кардиомиоциты непрерывно рождаются в сердце взрослого млекопитающего. Люди генерируют новые кардиомиоциты во временном промежутке между рождением и 20 годами жизни, пока сердце не достигнет размеров взрослого. Самый высокий процент кардиомиоцитов в состоянии митоза и цитокинеза зафиксирован у младенцев и детей; обнаружены доказательства цитокинеза кардиомиоцитов

до 20-летнего возраста. Процент митоза снижался до минимального уровня, а цитокинез – до нуля к взрослому возрасту. Скорость активности клеточного цикла кардиомиоцитов оказалась самой высокой также у младенцев, уменьшаясь до очень низких, но измеримых уровней у взрослых [10, 16]. Обновление популяции кардиомиоцитов, при котором рождение новых клеток уравновешивается их гибелью, поддерживает постоян-

ное количество кардиомиоцитов на протяжении всей взрослой жизни человека [14, 17].

Количество кардиомиоцитов у взрослых людей (согласно данным расчета методом стереологии) составляет примерно 3,7 млрд или 5,6 млрд ядер кардиомиоцитов [13] (рис. 1 А–В). Количество ядер кардиомиоцитов у взрослых людей должно составлять порядка 9,5 млрд [15, 26]. Известно, что в норме апоптоз кардиомиоцитов в сердце человека встречается с частотой не более 28 ядер на миллион кардиомиоцитов, а длительность апоптоза составляет несколько часов (для завершения апоптоза может потребоваться от 20 мин до 24 ч) [37, 38]. У практически здоровых лиц интенсивность клеточной смерти посредством апоптоза не включает процессы некроза клеток [39, 40]. При вовлечении сердца в патологический процесс помимо апоптоза могут реализовываться иные программы клеточной гибели: некроз, митохондриально-опосредованный некроз, некроптоз, ферроптоз (железозависимая форма регулируемой клеточной гибели, опосредованной перекисным окислением липидов клеточных мембран), партанатоз (гиперактивация PARP-1 с последующей фрагментацией ДНК), пироптоз (образование пор в плазматической мембране; подвержены некардиомиоциты, клетки костного мозга, рекрутируемые в сердце, сердечные фибробласты), иммуногенная гибель клеток [40]. Следовательно, для сохранения массы сердца и его функции необходим уровень регенерации миоцитов, значительно превышающий уровень потерь [41]. Кардиомиоциты способны в четыре раза увеличить объем путем «оборота» своих цитоплазматических белков, при этом митохондрии модулируют

возраст кардиомиоцитов и механическое поведение. Есть мнение, что кардиомиоциты могут жить и функционировать почти 100 лет или дольше [36].

Для морфогенеза миокарда, оптимального роста и развития сердца в значительной степени важна пролиферация кардиомиоцитов [42, 43]. Скорость образования новых кардиомиоцитов в сердце колеблется, по данным разных авторов, от 0,5–1,0% [17, 44, 45] до 2,0%, уменьшаясь с возрастом [45, 46]. Клеточное ремоделирование миокарда представляет собой явление, протекающее в течение жизни, однако замена большей доли кардиомиоцитов (cardiomyocyte exchange) постнатально происходит именно в первое десятилетие жизни. Математически установлен наиболее интенсивный уровень постнатального оборота кардиомиоцитов левого желудочка в первом десятилетии жизни, который снижается до 0,8% в год в возрасте 20 лет и до 0,3% в год в возрасте 75 лет [17]. Количество кардиомиоцитов возрастает в неонатальный период [9, 30, 47], повышается двукратно в течение первого года жизни, далее до 20 лет количество кардиомиоцитов увеличивается [13, 16, 17] (рис. 1 А–В). Есть мнение, что количество кардиомиоцитов в левом желудочке сердца ребенка в возрасте 1 мес. достигает значения $3,2 \pm 0,75$ млрд клеток [14].

Между первым годом жизни и 20-летним возрастом количество кардиомиоцитов в левом желудочке увеличивается в 3,4 раза, подтверждая факт возможности регенерации миокарда у детей и подростков. Зафиксирована и аномальная пролиферация кардиомиоцитов при заболеваниях сердца, влияющих на популяцию кардиомиоцитов [12, 13, 30].

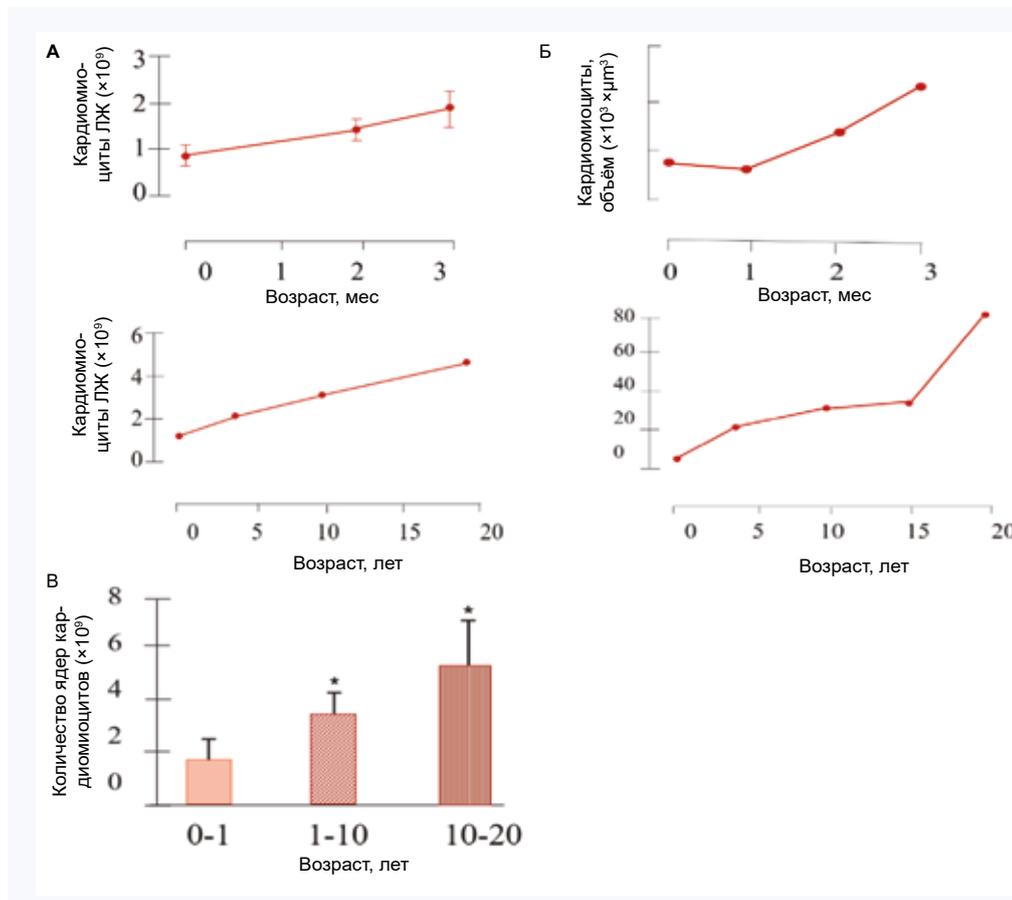


Рис. 1. Характеристика кардиомиоцитов человека после рождения. Количество (А), средний объем (Б) кардиомиоцитов левого желудочка сердца, количество ядер кардиомиоцитов (В)
Fig. 1. Characteristics of human cardiomyocytes after birth. Number (А), average volume (Б) of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart, the number of nuclei of cardiomyocytes (В)

Средний клеточный объем кардиомиоцитов в возрасте от 0 до 1 года составлял $5\,854 \pm 818 \text{ мкм}^3$, а между 10–20 годами он достигал $50\,564 \pm 7,398 \text{ мкм}^3$ (увеличение в 8,6 раза, $p < 0,05$), следовательно, как пролиферация, так и увеличение кардиомиоцитов способствуют постнатальному росту сердца у людей [13].

О. Bergmann и соавт. считают, что замена существующих кардиомиоцитов в растущих сердцах происходит весьма интенсивно; в течение жизни примерно 35% всех кардиомиоцитов подвергаются обновлению постнатально, но при этом большинство кардиомиоцитов образуется уже при рождении и в первые годы жизни [17, 45]. Примерно 80% кардиомиоцитов в течение жизни никогда не будут заменены после 10 лет [17]. Ранний постнатальный кар-

диомиогенез правого и левого желудочков различен; за заметное расширение камеры миокарда левого желудочка ответственна быстрая пролиферация кардиомиоцитов [47].

Теоретические расчеты показывают, что на 20 г ткани сердца человека генерируется порядка $6,9 \times 10^7$ новых кардиомиоцитов в год, что эквивалентно 1,9% дополнительных кардиомиоцитов [13]. Незрелые сократительные кардиомиоциты, пролиферирующие в перинатальный период (рис. 2 А, Б) [6], обычно мононуклеарные или диплоидные [9]. Мостики хроматина между делящимися ядрами кардиомиоцитов в ткани сердца человека, свидетельствующие о неудачном митозе и подтверждающие возможность репликации, показаны в стареющей клетке на рис. 2 В–Д [30].

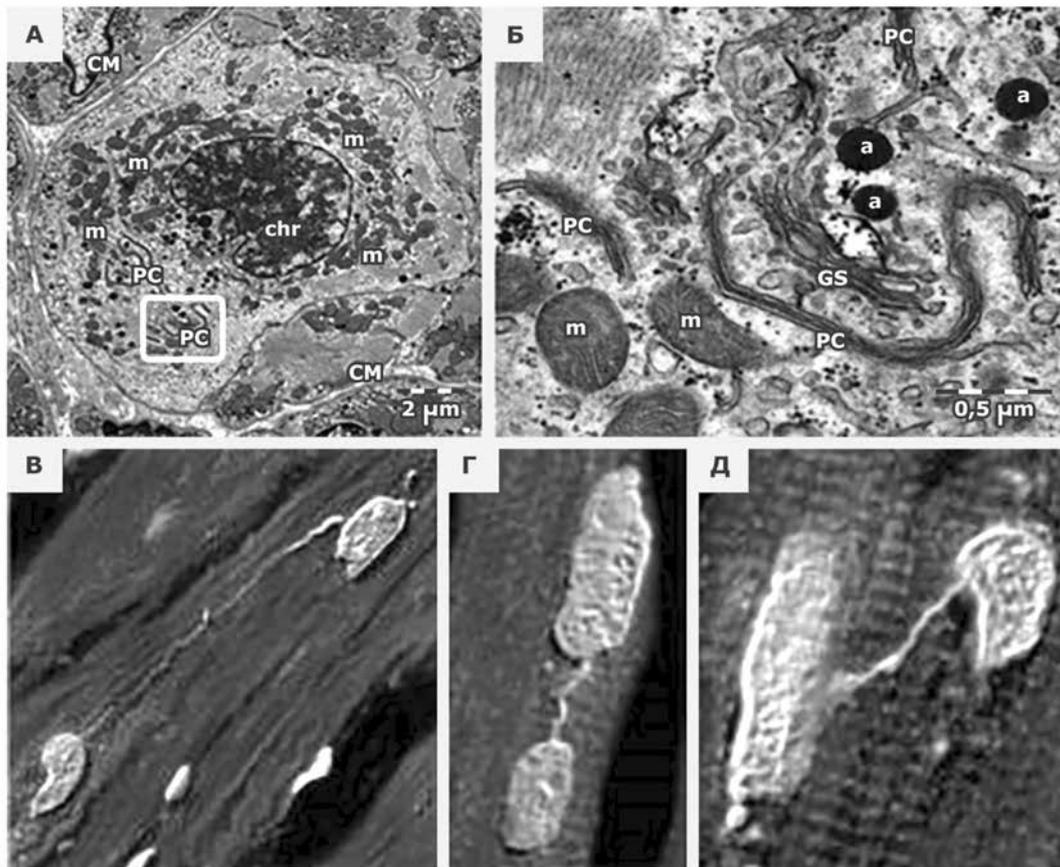


Рис. 2. Трансмиссионная электронная микроскопия ткани предсердий новорожденного ребенка (возраст 17 дней). Продемонстрированы кардиомиоциты, находящиеся в состоянии митоза (А). Ядерный хроматин (chr) интенсивно «слипается» в ядре и цистернах (РС) ядерной оболочки. Кардиомиоцит в состоянии митоза имеет большое количество митохондрий (m) и мало миофиламентов (*). (Б) увеличение выделенной области показывает характерную черту для профазы: фрагменты ядерной оболочки расположены параллельно цистернам эндоплазматического ретикулула в цитоплазме (РС); система GS – комплекс Golgi. (В–Д) Мостики хроматина между делящимися ядрами кардиомиоцитов в ткани сердца человека свидетельствуют о неудачном митозе и подтверждают возможность репликации в стареющей клетке

Fig. 2. Transmission electron microscopy of atrial tissue of a newborn baby (age 17 days). Cardiomyocytes in the state of mitosis have been demonstrated (A). Nuclear chromatin (chr) intensively “sticks together” in the nucleus and cisterns (RS) of the nuclear envelope. A cardiomyocyte in a state of mitosis has a large number of mitochondria (m) and few myofilaments (*). (B) enlargement of the highlighted area shows a characteristic feature for prophase: fragments of the nuclear envelope are located parallel to the endoplasmic reticulum cisterns in the cytoplasm (RS); GS system - Golgi complex. Chromatin bridges between dividing cardiomyocyte nuclei in human heart tissue indicate failed mitosis and confirm the possibility of replication in an aging cell (B–D)

Популяции кардиомиоцитов плода человека (75–80% от общего числа клеток) демонстрируют профиль $\alpha\text{-MHC}/\text{cTnI}_{\text{High}}/\text{Vim}_{\text{Low}}$. Для популяции некардиомиоцитов, составляющей 20–25% от общего числа клеток сердца, характерен профиль $\alpha\text{-MHC}/\text{cTnI}_{\text{Low}}/\text{Vim}_{\text{High}}$. Профиль

маркеров и пропорции в популяции клеток плода отличаются от таковых во взрослом сердце [48].

Естественное обновление и пролиферация кардиомиоцитов после трансплантации сердца или костного мозга (химеризм) с несоответствием пола у пациентов

с терминальной стадией сердечной недостаточности дают возможность экспериментально установить обновление кардиомиоцитов, происходящее из внесердечных источников. Уровень химеризма кардиомиоцитов после трансплантации с несоответствием пола составляет < 1% (средний процент Y-позитивных кардиомиоцитов колебался в диапазоне от ≈0,02% до 0,005%–0,07%) и может возникать, по крайней мере частично, в результате событий слияния (объединение плазматических мембран и генетического материала) [31, 49]. В настоящее время подтверждены три основных типа взаимодействия кардиомиоцитов и стволовых прогениторных клеток, связанные с трансдифференцировкой, – слияние клеток, образование межклеточных контактов (щелевые «гар»-контакты) и туннельных нанотрубочек, основная задача которых дифференцироваться и интегрироваться в миокард реципиента [49].

В области атриовентрикулярного соединения (область митрального клапана) отмечена неоднородность размеров кардиомиоцитов, указывающая на различные стадии развития кардиомиоцитов ниже области с повышенной экспрессией маркеров стволовых клеток. Размер кардиомиоцитов увеличивался с увеличением расстояния от клапана до миокарда. Маленькие кардиомиоциты присутствовали только на границе, что можно интерпретировать как раннюю стадию развития кардиомиоцитов, происходящих из соседних ниш, или различные стадии развития кардиомиоцитов. Кроме того, граница с миокардом оказалась наиболее активным участком экспрессии маркера пролиферации Ki67. В этой области были обнаружены клетки Ki67⁺/PCM1⁺/cTnT⁺, указывая на пролиферативную способность субпопуляции маленьких кардиомиоцитов взрослого человека в области атриовентрикулярного соединения (область митрального клапана) [7]. Пониманию значимости установленного факта и переосмыслению фундаментальных закономерностей роста и старения сердца способствует изложенный в работе M. Rota и соавт. теоретический постулат о «возникновении и существовании неоднородного пула кардиомиоцитов миокарда, состоящего из популяции клеток разного возраста с различными механическими и электрическими свойствами, которые структурно интегрированы и сосуществуют одновременно в различных анатомических отделах». При этом молодые кардиомиоциты, имея небольшие размеры, демонстрируют превосходную способность к сократительности и могут частично противостоять сниженной механике гипертрофированных «старых» кардиомиоцитов. В нормальных условиях существует физиологический баланс между популяциями новых (молодых) и старых (стареющих) кардиомиоцитов. Появление дисбаланса между пулами кардиомиоцитов приводит к непропорциональному накоплению «стареющих» клеток, неблагоприятному ремоделированию желудочков и в конечном итоге к формированию сердечной недостаточности [50].

Воздействие гипероксии в неонатальный период приводит к продукции активных форм кислорода, окислительному повреждению ДНК и снижению пролиферации кардиомиоцитов [10, 51]. В то же время в локализованных в сердце взрослого человека гипоксических нишах, защищенных от окислительного повреждения, идентифицирована популяция пролиферирующих мононуклеарных кардиомиоцитов [10], временной диапазон продолжительности M-фазы митоза которых составляет порядка $1,8 \pm 0,3$ ч [13].

О высокой регенеративной активности сердца новорожденного свидетельствуют клинические данные, подтверждающие возможность полного функционального восстановления детского сердца после реперфузии миокарда у новорожденного ребенка с массивным инфарктом миокарда [12]. Определена обратная корреляция между уровнями гормонов щитовидной железы (в частности T4) в плазме и содержанием диплоидных кардиомиоцитов. Продемонстрировано, что уровни гормонов щитовидной железы в плазме повышаются более чем в 50 раз в течение неонатального периода, когда кардиомиоциты выходят из клеточного цикла и теряют свой регенеративный потенциал. В совокупности эти результаты свидетельствуют о способности гормонов щитовидной железы подавлять регенеративную способность сердца во время постнатального развития [52].

После повреждений сердца у новорожденных происходит ряд событий на клеточном уровне, запускающих регенерацию ткани, важную роль в реализации которой играют эндогенные макрофаги. Увеличению числа резидентных макрофагов сердца способствует гипоксия. Истощение пула макрофагов ухудшает регенерацию миокарда после травм, приводит к образованию рубцов. У новорожденных в ответ на повреждение сердца увеличивается популяция резидентных кардиальных макрофагов эмбрионального происхождения с прорепаративным фенотипом (M2), которые вызывают минимальное воспаление и выделяют многочисленные растворимые факторы (онкостатин M), способствующие пролиферации кардиомиоцитов новорожденных и ангиогенезу [16, 53]. Кардиомиоциты, в которых протекают интенсивные метаболические процессы, частично решают проблемы «накопления отходов жизнедеятельности» путем выброса митохондрий и другого материала во внутриклеточных пузырьках (везикулах). Резидентные макрофаги сердца (CD45⁺ CD11b⁺ F4/80⁺) эффективно поглощают эти везикулы через рецептор MerTK, поддерживая оптимальный режим для сердца и предотвращая внеклеточное накопление отходов жизнедеятельности кардиомиоцитов, активацию инфламмосом и блокировку аутофагии [53].

Иммунные клетки, такие как макрофаги, естественные клетки-киллеры и тучные клетки, влияют на поведение стволовых клеток сердца. Макрофаги способствуют пролиферации и дифференцировке стволовых клеток сердца в кардиомиоциты и эндотелиальные клетки. Миграция макрофагов направляется VEGF, TGF-взаимодействие между стволовыми клетками сердца и естественными клетками-киллерами улучшает регенерацию сердца, снижая токсичность последних путем переключения секреции цитокинов в противовоспалительное состояние. Взаимодействия между стволовыми клетками сердца и тучными клетками, вероятно, происходят через паракринные механизмы, поскольку прямой контакт с клетками не описан; тучные клетки продуцируют несколько цитокинов, факторов роста и ангиогенных факторов, участвующих в восстановлении сердца [54, 55].

Поскольку эмбриональный морфогенез сердца физиологически протекает при невысоком напряжении кислорода, то относительная гипоксия в данный период является необходимым условием пролиферации клеток и роста тканей сердца, особенно при ремоделировании сердечной трубки и росте коронарных сосудов. В то же время внутриутробная гипоксия плода, накопление активных форм кислорода [16] оказывают выраженное

негативное действие на развивающееся сердце, так как кардиомиоциты имеют высокую метаболическую активность [55]. У новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, отмечено снижение показателей ДНК-синтетической активности кардиомиоцитов, уменьшение количества ядрышкообразующих зон хромосом, что в раннем онтогенезе способно нарушить формирование структурного резерва миокарда, обеспечивающего функционирование сердца в отдаленные возрастные периоды.

«В сердце подвергнутых внутриутробной гипоксии новорожденных развивается окислительный стресс, и значительно (более чем в 2 раза) возрастает уровень

экспрессии белка beclin-1, свидетельствуя об активации аутофагии. Не исключено, что аутофагия кардиомиоцитов имеет негативные последствия в варианте их гибели и уменьшении структурного резерва сердца» (цит.) [55].

Анализ полярных карт значений продольной деформации в каждом сегменте по схеме «бычий глаз» у детей, рожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела, в возрасте от одного года до пяти лет (собственные данные), позволяет идентифицировать области миокарда левого желудочка со сниженной сегментарной продольной деформацией на фоне ранее диагностированных признаков ремоделирования левого желудочка (рис. 3 А, Б).

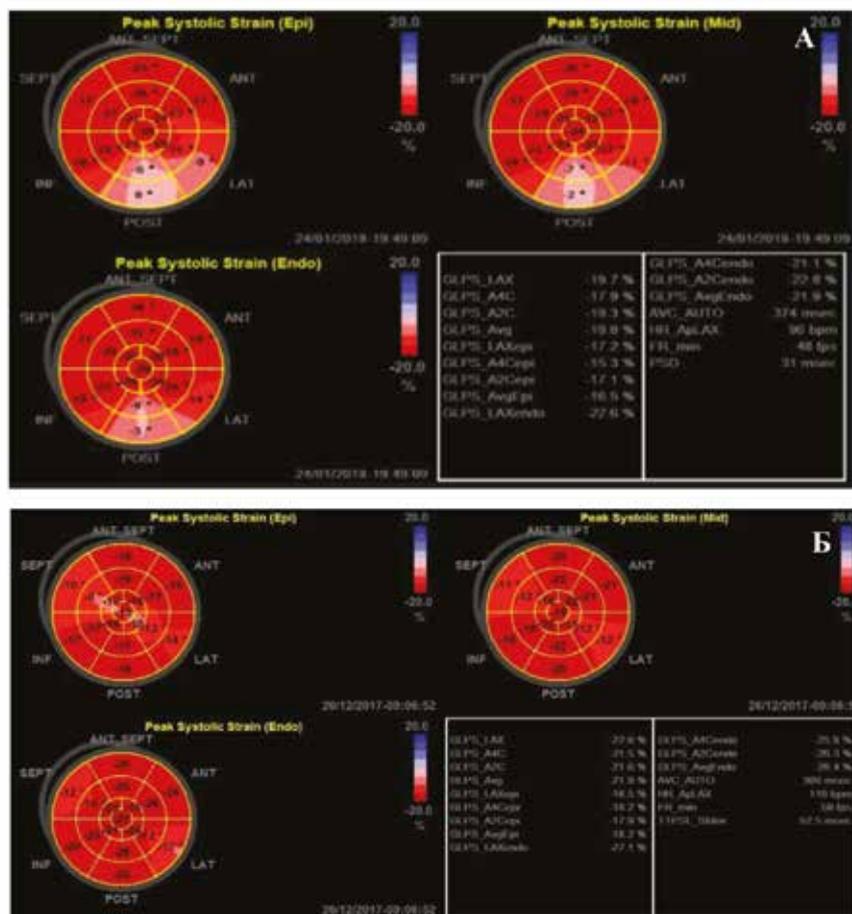


Рис. 3. Полярные карты значений продольной деформации в каждом сегменте по схеме «бычий глаз» А) ребенка Т.А., 4 года. Вес при рождении – 1140 г, срок родов – 28 недель, искусственная вентиляция легких, респираторная терапия в неонатальный период, анемия недоношенных, искусственное вскармливание до года. Фракция выброса – 76%, 3-й тип скручивания левого желудочка («детский» – движение апикальных и базальных сегментов левого желудочка «против часовой стрелки»). Б) ребенка С.Р., 4 года. Вес при рождении – 800 г, срок родов – 26 недель, респираторная терапия в неонатальный период, анемия недоношенных, смешанное вскармливание до года. Открытый артериальный проток закрыт, нарушений функции щитовидной железы не выявлено. Фракция выброса левого желудочка – 78%, 3-й тип скручивания левого желудочка («детский») (собственные данные).

Fig. 3. Polar maps of longitudinal strain values in each segment according to the "bull's eye" diagram A) child T.A., 4 years old. Birth weight 1140 grams, due date 28 weeks, mechanical ventilation, respiratory therapy in the neonatal period, anemia of prematurity, artificial feeding for up to a year. Ejection fraction 76%, type 3 of LV torsion ("childish" - movement of the apical and basal segments of the LV "counterclockwise"). Б) child S.R., 4 years old. Birth weight 800 grams, due date 26 weeks, respiratory therapy in the neonatal period, anemia of prematurity, mixed feeding for up to a year. The PDA is closed, no thyroid dysfunction was detected. LV ejection fraction 78%, type 3 LV torsion ("children's") (own data).

Природа возникновения областей миокарда левого желудочка со сниженной сегментарной продольной деформацией в свете изложенной выше информации не исключает вклад в процесс постнатального роста и развития сердца ребенка в условиях недоношенности в анамнезе феномена «гетерогенности (неоднородности) пула кардиомиоцитов детского сердца, структурно интегрированных, сосуществующих одновременно в различных анатомических отделах, обладающих различными механическими свойствами» [7, 10, 50]; вклад специфического анатомического участка – атриовентрикулярного соединения сердца, содержащего кардиомиоциты различных стадий развития с признаками пролиферации [7,

10]; влияние на сократимость левого желудочка процесса дедифференцировки зрелых кардиомиоцитов [56] и / или формирующегося интерстициального фиброза у некоторых детей [4].

Особый интерес для понимания генеза снижения сегментарной продольной деформации миокарда левого желудочка детского сердца в период постнатального роста и развития в условиях недоношенности, проиллюстрированного на полярных картах (собственные исследования), помимо современных знаний об обороте кардиомиоцитов, представляют данные: а) об установленном присутствии в области атриовентрикулярного соединения сердца гипоксических ниш стволовых клеток

сердца; клеток, экспрессирующих ранние эмбриональные маркеры; клеток-предшественников, мигрирующих во время регенерации [7, 10], б) о выделенных из ткани желудочков детского сердца кардиосферах (cardiospheres (C-spheres), являющих собой смешанную популяцию клеток на разных стадиях развития, способных генерировать различные типы клеток, включая эндотелиальные и сосудистые гладкомышечные клетки, фибробласты и кардиомиоциты). Вышеизложенное свидетельствует и о наличии эндогенных стволовых клеток, и о бесспорном регенеративном потенциале, максимально выраженном в неонатальный период и в младенческом возрасте [56].

Очевиден вклад клеток-предшественников сердца *c-kit*⁺ в кардиомиогенез и ангиогенез у новорожденных, отмеченный в эксперименте, в дополнение к пролиферации кардиомиоцитов. Подтверждена способность пула клеток-предшественников сердца поддерживать регенерацию в период новорожденности [10, 43]. Весьма обоснованным и логичным выглядит заключение о корреляции содержания стволовых клеток в соответствующем желудочке детского сердца, независимо от возраста или диагноза, с эхокардиографическими данными, устанавливающими их функции. Выявленные признаки истощения пула клеток-предшественников и минимальная выработка C-spheres / количества клеток-предшественников сердца в случае формирования тяжелой бивентрикулярной дисфункции у детей [56] также подтверждают гипотезу о роли стволовых клеток сердца и клеток-предшественников [7, 43, 56] в формировании контрактильности, в том числе при условии наличия информации о преждевременных родах в анамнезе.

Дедифференцировка кардиомиоцитов

В последние несколько лет акцент в процессах восстановления ткани сердца был смещен в сторону концепции, подразумевающей образование новых кардиомиоцитов путем дедифференцировки и пролиферации зрелых кардиомиоцитов [10, 33–35]. Морфологические изменения, в совокупности называемые «дедифференцировкой», характеризуются потерей организации миофибрилл, возвращением к состоянию незрелости, экспрессией эмбриональных генов и маркеров стволовых клеток. Индукцию процесса дедифференцировки сердца включает множество регуляторных молекул: микроРНК, паракринные факторы (например, семейства интерлейкинов-6 (IL-6), эндогенная продукция которых в основном зависит от типов стромальных клеток сердца [57]. У людей существует короткий период регенерации сердца после рождения, в течение которого кардиомиоциты могут подвергаться дедифференцировке / пролиферации в ответ на травму или инфаркт миокарда. Данная регенеративная способность теряется у млекопитающих после неонатальной стадии. Дедифференцированным кардиомиоцитам требуется некоторое время для восстановления саркомеров и повторной дифференцировки в функциональные клетки [57].

На процесс дедифференцировки кардиомиоцитов ребенка влияют регуляторные Т-клетки (Tregs) матери, выделяющие цитокины (TNF 11 (Tnfsf11 или RANKL), интерлейкин-33 (IL33), инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2), цистатин F (Cst7), фибриногеноподобный фактор 2 (Fgl2) и матрилин 2 (Matn2) [16]. Противовоспалительные цитокины – интерлейкин-4 (IL4, который секретируется макрофагами M2), и интерлейкин-13 (IL13) также

оказывали положительный эффект на пролиферацию кардиомиоцитов. Несколько противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL1 β), интерлейкин-33 (IL33), интерлейкин-6 (IL6), онкостатин (OSM) и слабый индуктор апоптоза, связанный с TNF (TWEAK, Tnfsf12), могут инициировать дедифференцировку и / или пролиферацию кардиомиоцитов, в большинстве случаев способствуя благоприятному эффекту в краткосрочной перспективе [16].

Роль микроРНК в процессах тканевого гомеостаза детского сердца

Известно, что мРНК и микроРНК могут попадать во внеклеточное пространство либо в растворимой форме, либо упакованными во внеклеточные везикулы. Паракринные факторы, генерируемые стволовыми клетками, подавляют воспаление и апоптоз, стимулируют ангиогенез, усиливают пролиферацию и дифференцировку резидентных стволовых клеток сердца [35]. МикроРНК регулируют посттранскрипционную экспрессию генов. Несколько классов микроРНК связаны с пролиферацией кардиомиоцитов [16, 51, 57], определяют развитие и регенерацию сердца. Так, пролиферации и дедифференцировке кардиомиоцитов способствуют miR-18a, miR-19a/19b [51], miR-21-5p [58], miR-23b, miR-30e, miR-33b, miR-199a, miRNA-204, miR-222, miR302–367, miR-373, miR-509, miR-548c, miR-1248, miR-1825. Микро-РНК, включая miR-31a-5p, miR-199a, miR-590, miR-708, признаны критически важными для роста и деления кардиомиоцитов новорожденных *in vitro* [16, 35, 43, 51].

MiRNA-204 способствует пролиферации кардиомиоцитов как у взрослых, так и у новорожденных *in vitro* [16]. Семейство miR-15, miR-195 и кластер miR-17~92 являются важными регуляторами постнатальной остановки митоза кардиомиоцитов [43]. MiR-195, miR-128, miR-34a, miR-15 признаны ингибиторами пролиферации и дедифференцировки кардиомиоцитов [10, 16, 51, 57]. Функциональное восстановление миокарда задерживается вследствие развившегося фиброза при нарушении межклеточных контактов между кардиомиоцитами [57], а miR-21-5p ограничивает активацию провоспалительных макрофагов в сердце после ишемического поражения, снижая выработку цитокинов воспаления макрофагами. MiR-375-3p тоже подавляет выработку провоспалительных цитокинов макрофагами сердца, усиливает поляризацию в направлении M2 фенотипа макрофагов.

Полученные из мезенхимальных стволовых клеток экзосомы, содержащие большое количество miR-182, ослабляют повреждение миокарда посредством смещения пула макрофагов в сердце в направлении M2 фенотипа. Экспрессия miR-155 в макрофагах способствует формированию воспаления миокарда, обеспечивая дисфункциональную активацию Т-клеток, воспалительную инфильтрацию моноцитами / макрофагами и поляризацию пула сердечных макрофагов в направлении M1 фенотипа [59]. Кардиомиоциты новорожденных обогащены miR-708, но в стволовых / клетках-предшественниках *c-kit*⁺ выявлен более низкий уровень miR-708 по сравнению с другими клетками. Сверхэкспрессия miR-708 индуцировала дифференцировку кардиомиоцитов сердечными стволовыми / клетками-предшественниками. Доставка miR-708 в липидных наночастицах *in vivo* обеспечивала защиту кардиомиоцитов новорожденных от индуцированного стрессом апоптоза [35, 51, 60].

Заклучение

Таким образом, согласно современным научным парадигмам, сердце состоит из «гетерогенной популяции миоцитов, подвергающихся постоянной гибели и обновлению, что согласуется с постулатом поддержания «динамического устойчивого состояния миокарда». Образование кардиомиоцитов является важным механизмом в тканевом гомеостазе и в ответ на действие неблагоприятных факторов, и в ответ на гемодинамический стресс [30].

Внутренние механизмы, регулирующие регенерацию миоцитов, к которым относят пролиферацию и дедифференцировку кардиомиоцитов, дифференцировку эндогенных прогениторных клеток, необходимы и достаточны для сохранения целостности взрослого и детского органа.

Индукция пролиферации кардиомиоцитов представляет собой многообещающий и перспективный исследо-

вательский подход к стимулированию регенерации сердца после серьезных травм [16, 30]. Безусловно, в основе концепции необходимого равновесия между гибелью кардиомиоцитов и их физиологическим обновлением лежит понимание роли иммунной системы [54, 55], стволовых клеток сердца в процессах регенерации, постнатального роста и развития органа [54–56]. Гипоксия, гипероксия, окислительный стресс оказывают неблагоприятное влияние на пролиферацию кардиомиоцитов у детей, рожденных недоношенными [16]. Современные представления о внутриутробном развитии и постнатальном онтогенезе детского сердца в условиях недоношенности с точки зрения фундаментальных знаний по биологии стволовых клеток сердца, роли микроокружения, действию паракринных механизмов, образованию клеток сердца человека, строению кардиомиоцитов нуждаются в дополнительных исследованиях и совершенствовании.

Литература / References

- Huckstep O.J., Williamson W., Telles F., Burchert H., Bertagnoli M., Herdman C. et al. Physiological stress elicits impaired left ventricular function in preterm-born adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(12):1347–1356. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.046.
- Crump C., Howell E.A., Stroustrup A., McLaughlin M.A., Sundquist J., Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA pediatrics.* 2019;173(8):736–743. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
- Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2019;3(6):408–417. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7.
- Lewandowski A.J. Cardiac remodeling in preterm-born adults: Long-term benefits of human milk consumption in preterm neonates. *Breastfeeding Med.* 2018;13(S1):S3–S4. DOI: 10.1089/bfm.2018.29071.ajl.
- Vrselja A., Pillow J.J., Black M.J. Effect of Preterm Birth on Cardiac and Cardiomyocyte Growth and the Consequences of Antenatal and Postnatal Glucocorticoid Treatment. *J. Clin. Med.* 2021;10(17):3896. DOI: 10.3390/jcm10173896.
- Popescu L.M., Curici A., Wang E., Zhang H., Hu S., Gherghiceanu M. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J. Cell. Mol. Med.* 2015;19(1):31–45. DOI: 10.1111/jcmm.12509.
- Vukusic K., Sandstedt M., Jonsson M., Jansson M., Oldfors A., Jeppsson A., Dellgren G., Lindahl A., Sandstedt J. The atrioventricular junction: A potential niche region for progenitor cells in the adult human heart. *Stem Cells Dev.* 2019;28(16):1078–1088. DOI:10.1089/scd.2019.0075.
- Herrero D., Albericio G., Higuera M., Herranz-López M., García-Brenes M.A., Cordero A. et al. The vascular niche for adult cardiac progenitor cells. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):882. DOI: 10.3390/antiox11050882.
- Jonker S.S., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Timing of cardiomyocyte growth, maturation, and attrition in perinatal sheep. *FASEB J.* 2015;29(10):4346–4357. DOI: 10.1096/fj.15-272013.
- Günthel M., Barnett P., Christoffels V.M. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart. *Mol. Ther.* 2018;26(7):1599–1609. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.05.022.
- Ellison G.M., Torella D., Karakikes I., Nadal-Ginard B. Myocyte death and renewal: modern concepts of cardiac cellular homeostasis. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007;4(Suppl. 1):S52–S59. DOI: 10.1038/npcardio0773.
- Payan S.M., Hubert F., Rochais F. Cardiomyocyte proliferation, a target for cardiac regeneration. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2020;1867(3):118461. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.03.008.
- Mollova M., Bersell K., Walsh S., Savia J., Das L.T., Park S.Y. et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(4):1446–1451. DOI: 10.1073/pnas.1214608110.
- Lázár E., Sadek H. A., Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *Eur. Heart J.* 2017;38(30):2333–2342. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx343.
- Tang Y., Nyengaard J.R., Andersen J.B., Baandrup U., Gundersen H.J.G. The application of stereological methods for estimating structural parameters in the human heart. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009;292(10):1630–1647. DOI: 10.1002/ar.20952.
- Yester J.W., Kühn B. Mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation in development and regeneration. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19(2):13. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750604.
- Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S. et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell.* 2015;161(7):1566–1575. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.026.
- Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114(6):763–76. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00687-1.
- Scalise M., Torella M., Marino F., Ravo M., Giurato G., Vicinanza C. et al. Atrial myxomas arise from multipotent cardiac stem cells. *Eur. Heart J.* 2020;41(45):4332–4345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa156.
- Leong Y.Y., Ng W.H., Ellison-Hughes G.M., Tan J.J. Cardiac stem cells for myocardial regeneration: They are not alone. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017;4:47. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00047.
- Hosoda T. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012;2(1):58. PMID: 22254215.
- Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(1):242–247. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.124.
- Mishra R., Vijayan K., Colletti E.J., Harrington D.A., Matthiesen T.S., Simpson D. et al. Characterization and functionality of cardiac progenitor cells in congenital heart patients. *Circulation.* 2011;123:364–364. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971622.
- Yang X., Pabon L., Murry C.E. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2014;114(3):511–523. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
- Urbanek K., Torella D., Sheikh F., De Angelis A., Nurzynska D., Silvestri F. et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102(24):8692–8697. DOI: 10.1073/pnas.0500169102.
- Dell'Era P., Benzoni P., Crescini E., Valle M., Xia E., Consiglio A. et al. Cardiac disease modeling using induced pluripotent stem cell-derived human cardiomyocytes. *World J. Stem Cells.* 2015;7(2):329. DOI: 10.4252/wjao.v7.i2.329.
- Sukhacheva T.V., Chudinovskikh Y.A., Ereemeeva M.V., Serov R.A., Samsonova M.V., Chernyaev A.L. et al. Resident cardiomyocyte precursor stem cells in the myocardium of infants of the first two years of life with tetralogy of Fallot. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012;154:158–162. DOI: 10.1007/s10517-012-1898-y.
- Белый С.А., Комок В.В. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности – современное состояние проблемы. *Кардиология.* 2018;58(4S):46–54.
- Belyi S.A., Komok V.V. Cell therapy of chronic heart failure: State of the art. *Kardiologiia.* 2018;(S4):46–54. (In Russ.). DOI: 10.18087/kardio.2442.
- Urbanek K., Cabral-da-Silva M.C., Ide-Iwata N., Maestroni S., Delucchi F., Zheng H. et al. Inhibition of notch1-dependent cardiomyogenesis leads to a dilated myopathy in the neonatal heart novelty and significance. *Circ. Res.* 2010;107(3):429–444. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218487.
- Leri A., Rota M., Pasqualini F.S., Goichberg P., Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circ. Res.* 2015;116(1):150–166. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.

31. Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L.J., Fleischmann B.K., Frisén J. et al. Cardiomyocyte regeneration: A consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7):680–686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
32. Gong H., Wang T., Xu Q. Resident stem cells in the heart. *Med. Rev.* 2021;1(1):10–13. DOI: 10.1515/mr-2021-0003.
33. Velichko V., Nemkov A., Belostotskaya G., Kriventsov A., Komok V., Bunenkov N. et al. Study of heart stem cells in cardiac surgery patients of different ages. *Aorta*. 2022;10(S1):A066. DOI: 10.1055/s-0042-1750975.
34. Belostotskaya G., Sonin D., Galagudza M. Intracellular development of resident cardiac stem cells: An overlooked phenomenon in myocardial self-renewal and regeneration. *Life*. 2021;11(8):723. DOI: 10.3390/life11080723.
35. Belostotskaya G., Hendriks M., Galagudza M., Suchkov S. How to stimulate myocardial regeneration in adult mammalian heart: Existing views and new approaches. *biomed research international*. 2020;2020:7874109. DOI: 10.1155/2020/7874109.
36. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: A paradigm shift in human myocardial biology. *Circ. Res.* 2011;109(8):941–961. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243154.
37. Olivetti G., Abbi R., Quaini F., Kajstura J., Cheng W., Nitahara J.A. et al. Apoptosis in the failing human heart. *New Engl. J. Med.* 1997;336(16):1131–1141. DOI: 10.1056/NEJM199704173361603.
38. Kajstura J., Gurusamy N., Ogórec B., Goichberg P., Clavo-Rondon C., Hosoda T. et al. Myocyte turnover in the aging human heart: Novelty and significance. *Circ. Res.* 2010;107(11):1374–1386. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.
39. Omland T., De Lemos J.A., Sabatine M.S., Christophi C.A., Rice M.M., Jablonski K.A. et al. Prevention of events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) trial investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(26):2538–2547. DOI: 10.1056/NEJMoa0805299.
40. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):1765. DOI: 10.1152/physrev.00022.2018.
41. Anversa P., Kajstura J., Rota M., Leri A. Regenerating new heart with stem cells. *J. Clin. Invest.* 2013;123(1):62–70. DOI: 10.1172/JCI63068.
42. Sedmera D., Thompson R.P. Myocyte proliferation in the developing heart. *Dev. Dyn.* 2011;240(6):1322–1334. DOI: 10.1002/dvdy.22650.
43. Porrello E.R., Olson E.N. A neonatal blueprint for cardiac regeneration. *Stem Cell Res.* 2014;13(3):556–570. DOI: 10.1016/j.scr.2014.06.003.
44. Senyo S.E., Steinhauser M.L., Pizzimenti C.L., Yang V.K., Cai L., Wang M. et al. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature*. 2013;493(7432):433–436. DOI: 10.1038/nature11682.
45. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabé-Heider F., Walsh S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98–102. DOI: 10.1126/science.1164680.
46. Bruyneel A.A., Sehgal A., Malandraki-Miller S., Carr C. Stem cell therapy for the heart: blind alley or magic bullet? *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2016;9(5–6):405–418. DOI: 10.1007/s12265-016-9708-y.
47. Vagnozzi R.J., Molkenin J.D., Houser S.R. New myocyte formation in the adult heart: endogenous sources and therapeutic implications. *Circ. Res.* 2018;123(2):159–176. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311208.
48. Dewing J., Saunders V., O’Kelly I., Wilson D. Defining cardiac cell populations and relative cellular composition of the early fetal human heart. *PLoS One*. 2022;30;17(11):e0259477. DOI: 10.1371/journal.pone.0259477.
49. Плотников Е., Зоров Д., Сухих Г.Т. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий. *Гены и клетки*. 2009;4(1):43–49.
50. Plotnikov E., Zorov D., Sukhikh G.T. Stem cells in regenerative therapy of heart diseases: the role of intercellular interactions. *Genes and cells*. 2009;4(1):43–49. (In Russ.). DOI: 10.23868/gc121425.
51. Rota M., Hosoda T., De Angelis A., Arcaresi M.L., Esposito G., Rizz R. et al. The young mouse heart is composed of myocytes heterogeneous in age and function. *Circ. Res.* 2007;101(4):387–399. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.151449.
52. Johnson J., Mohsin S., Houser S.R. Cardiomyocyte proliferation as a source of new myocyte development in the adult heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):7764. DOI: 10.3390/ijms22157764.
53. Sadek H.A., Porrello E.R. Neonatal heart regeneration: moving from phenomenology to regenerative medicine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;159(6):2451–2455. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.140.
54. Nicolás-Ávila J.A., Lechuga-Vieco A.V., Esteban-Martínez L., Sánchez-Díaz M., Díaz-García E., Santiago D.J. et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell*. 2020;183(1):94–109. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.031.
55. Mannino G., Russo C., Maugeri G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D. et al. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J. Cell. Physiol.* 2022;237(1):239–257. DOI: 10.1002/jcp.30562.
56. Сазонова Е.Н., Гусев И.А. Роль аутофагии кардиомиоцитов в мифогенезе сердца и механизмы кардиопротекции. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2021;(3):95–102.
57. Sazonova E.N., Gusev I.A. The role of autophagy of cardiomyocytes in cardiac mophrogenesis and mechanisms of cardioprotection. *Far Eastern Medical Journal*. 2021;(3):95–102. (In Russ.). DOI: 10.35177/1994-5191-2021-3-95-102.
58. Traister A., Patel R., Huang A., Patel S., Plakhotnik J., Lee J.E. et al. Cardiac regenerative capacity is age- and disease-dependent in childhood heart disease. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0200342. DOI: 10.1371/journal.pone.0200342.
59. Zhu Y., Do V.D., Richards A.M., Foo R. What we know about cardiomyocyte dedifferentiation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2021;152:80–91. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.11.016.
60. Qiao L., Hu S., Liu S., Zhang H., Ma H., Huang K. et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential. *J. Clin. Invest.* 2019;129(6):2237–2250. DOI: 10.1172/JCI123135.
61. Komal S., Han S.N., Cui L.G., Zhai M.M., Zhou Y.J., Wang P. et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization in cardiovascular diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):141. DOI: 10.3390/ph16020141.
62. Deng S., Zhao Q., Zhou X., Zhang L., Bao L., Zhen L. et al. Neonatal heart-enriched miR-708 promotes differentiation of cardiac progenitor cells in rats. *Intern. J. Mol. Sci.* 2016;17(6):875. DOI: 10.3390/ijms17060875.

Информация о вкладе авторов

Павлюкова Е.Н. – разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), анализ и обобщение данных литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Колосова М.В. – разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), анализ и обобщение данных литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Неклюдова Г.В. – сбор данных литературы.

Алексеева Е.О. – сбор данных литературы.

Карпов Р.С. – общее руководство деятельностью исследовательской группы, разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions

Pavlyukova E.N. – development of the concept (formation of the idea; formulation and development of key goals and objectives), literature data analysis and synthesis, text preparation and editing, approval of the final version of the article

Kolosova M.V. – development of the concept (formation of the idea; formulation and development of key goals and objectives), literature data analysis and synthesis, text preparation and editing, approval of the final version of the article

Neklyudova G.V. – literature data collection.

Alekseeva E.O. – literature data collection.

Karpov R.S. – general management of the research group, concept development (formation of the idea; formulation and development of key goals and objectives), approval of the final version of the article.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск (с 2024 г. является сотрудником института НИМЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск), <http://orcid.org/0000-0002-3081-9477>.

E-mail: pavlyukovaelena@yandex.ru.

Колосова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5550-5925>.

E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-7556-9379>.

E-mail: lv-gal@mail.ru.

Алексеева Евгения Олеговна, аспирант, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-0335-9126>.

E-mail: alexeeva_777@mail.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>.

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

 **Павлюкова Елена Николаевна**, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0002-3081-9477>.

E-mail: pavlyukovaelena@yandex.ru.

Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5550-5925>.

E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Galina V. Neklyudova, Graduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0002-7556-9379>.

E-mail: lv-gal@mail.ru.

Evgeniya O. Alekseeva, Graduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0003-0335-9126>.

E-mail: alexeeva_777@mail.ru.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>.

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

 **Павлюкова Елена Николаевна**, e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Received 26.12.2023;
review received 22.02.2024;
accepted for publication 14.11.2024.

Поступила 26.12.2023;
рецензия получена 22.02.2024;
принята к публикации 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46>
УДК 576.3.08:539.1.073.24(048.8)

Применение диффузионных камер для макрокапсуляции клеток: от концепции до клинических испытаний (обзор литературы)

Е.А. Марзоль, М.В. Дворниченко, Е.А. Зиновьев,
Д.Е. Жернаков, И.А. Хлусов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Макрокапсуляция клеток позволяет изолировать донорский биоматериал от влияния организма реципиента. Степень изоляции может варьироваться от механического отграничения клеток донора в пределах сайта имплантации до полной иммунной изоляции пересаживаемого биологического материала. Диффузионная камера стала первым устройством, использованным для макрокапсуляции. Начальный этап исследования данной методики был направлен на расширение спектра имплантации клеток и тканей в аллогенных и ксеногенных моделях и на уточнение механизмов, лежащих в основе реакции отторжения трансплантата. В дальнейшем конструкция диффузионной камеры претерпела ряд изменений, которые обусловили современное применение метода макрокапсуляции. Производное диффузионной камеры – инженерная камера в комплексе с артериовенозным шунтом (АВШ) используется как инструмент тканевого моделирования для создания мягкотканевых лоскутов различного состава с осевым типом кровоснабжения. Альтернативная конструкция проточной камеры позволяет формировать мягкотканевые лоскуты на интактных сосудах. Инженерная камера также используется для выращивания различных видов тканей и фрагментов органов (сердечная поперечнополосатая мышечная ткань, лимфоидная ткань, фрагменты печени, тимуса, поджелудочной железы). Отдельным направлением в изучении спектра практического применения диффузионной камеры является разработка и апробация методов трансплантации островковых клеток поджелудочной железы в организм животных при создании алло- и ксеногенных экспериментальных моделей для лечения сахарного диабета. Некоторые устройства уже проходят клинические испытания и доступны в виде продукта для проведения экспериментальных исследований.

Ключевые слова:	диффузионная камера; артериовенозный шунт; макрокапсуляция клеток; тканевая инженерия; биоинженерные конструкции; клеточные технологии; искусственная поджелудочная железа; экспериментальное моделирование.
Финансирование:	исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 23-25-00346.
Для цитирования:	Марзоль Е.А., Дворниченко М.В., Зиновьев Е.А., Жернаков Д.Е., Хлусов И.А. Применение диффузионных камер для макрокапсуляции клеток: от концепции до клинических испытаний (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46 .

Зиновьев Егор Андреевич, egorzinovyeve@mail.ru.

Application of diffusion chambers for cell macroencapsulation: from concept to clinical trials (literature review)

Ekaterina A. Marzol, Marina V. Dvornichenko, Egor A. Zinovyev,
Danil E. Zhernakov, Igor A. Khlusov

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU)
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Macroencapsulation of cells allows to isolate the donor biomaterial from the influence of the recipient's organism. The degree of isolation can vary from mechanical isolation of donor cells within the implantation site to complete immune isolation of the transplanted biological material. The diffusion chamber was the first device used for macroencapsulation. The initial stage of research of this technique was aimed at expanding the range of cell and tissue implantation in allogenic and xenogenic models and clarifying the mechanisms underlying the graft rejection reaction. Later the design of the diffusion chamber underwent a number of changes that determined the modern application of the macroencapsulation method. The derivative of the diffusion chamber – the engineering chamber in complex with the arterio-venous shunt is used as a tissue modeling tool for creation of soft tissue flaps of different composition with the axial type of blood supply. An alternative design of the flow chamber allows the formation of soft tissue flaps on intact vessels. The engineering chamber is also used for growing various types of tissues and organ fragments (cardiac transverse striated muscle tissue, lymphoid tissue, fragments of liver, thymus, pancreas). A separate direction in studying the range of practical applications of the diffusion chamber is the development and testing of methods of transplantation of pancreatic islet cells into animals when creating allo- and xenogeneic experimental models for the treatment of diabetes mellitus. Some devices are already undergoing clinical trials and are available as a product for experimental studies.

Keywords:	diffusion chamber; arterio-venous shunt; macroencapsulation of cells; tissue engineering; bioengineered structures; cell technologies; artificial pancreas; experimental modeling.
Funding:	the study was financially supported by RNF, project No. 23-25-00346.
For citation:	Marzol E.A., Dvornichenko M.V., Zinovyev E.A., Zhernakov D.E., Khlusov I.A. Application of diffusion chambers for cell macroencapsulation: from concept to clinical trials (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46 .

Введение

Первая модель диффузионной камеры применялась для имплантации клеток в иммунизированный организм. Согласно результатам гистологической оценки, клетки гардеровой железы мыши линии СЗН/HeN, имплантированные в организм иммунизированной мыши линии BALB/cAnN, выжили с максимальным сроком в 180 дней. Использование диффузионной камеры с пористым фильтром позволило начать изучение механизмов отторжения трансплантата. Было выдвинуто предположение, что именно иммунные клетки реципиента играют ведущую роль в деструкции гомографта, однако существует вероятность того, что фильтр изолирует гомографт не только от иммунных клеток, но и от антител реципиента [1]. В экспериментах, проведенных J. Weawer и соавт. (1955), исследователи уточнили участие иммунокомпетентных клеток в отторжении донорского биоматериала: гомографт разрушали преимущественно лимфоциты.

Изучением изоляционных свойств диффузионной камеры при имплантации гетерографтов (клеточный, тканевый материал животных разного вида) занимались J. Weawer и соавт. [2]. Они одними из первых от-

метили отторжение гетерографта в организме иммунизированных крыс на 2–6-й дни после имплантации. Основываясь на этих результатах, G.H. Algire и соавт. (1958) продемонстрировали прохождение антител и цитокинов через фильтры с размером пор 0,45 мкм, а также их участие в механизме отторжения гетерографта [3]. Фрагменты различных тканей человека выживали в пространстве между двумя фильтрами камеры со средним сроком в 50 дней. К концу эксперимента в тканях были отмечены участки разрушенных клеток, что авторы связывают с недостатком трофики и разной степенью интенсивности метаболизма. Также было обнаружено, что уменьшение размеров пор менее 0,05 мкм неблагоприятно влияет на трофику тканевых фрагментов и приводит к увеличению размера очагов деструктурированных клеток [4].

К середине XX в. применение диффузионных камер было предложено в качестве способа проведения краткосрочных исследований реакции клеток человека или других гетеротрансплантатов на различные экспериментальные процедуры (прямое и косвенное воздействие на клетки радиации, лекарств или вирусов). Также была представлена методика сравнения реакции клеток в культуре и клеток в качестве васкуляризированных

трансплантатов. В дальнейшем диффузионные камеры получили свое развитие с целью имплантации бета-клеток поджелудочной железы. В свою очередь измененная модель диффузионной камеры (имплантационная / изо-

ляционная камера) стала достаточно эффективно применяться в экспериментальной реконструктивной хирургии и микрохирургии при формировании мягкотканевых лоскутов *in vivo* (рис. 1).



Рис. 1. Современные варианты применения диффузионных камер
Fig. 1. Current application of diffusion chamber

При подготовке настоящего обзора были использованы следующие базы данных: PubMed (88% источников), Research Gate (4% источников), КиберЛенинка (8% источников), Springer (4% источников). Издания квартиля Q_1 составили 66%, Q_2 – 14%, Q_3 – 6%, Q_4 – 14% статей. Основными ключевыми словами для поиска источников стали следующие: AV-петля; регенеративная медицина; тканевая инженерия; 3D-печать; инкапсуляция клеток. В результате поиска по ключевым словам было отобрано 116 статей, соответствующих критериям включения материала публикации в обзор (дата публикации не более 10 лет назад, наличие макрокапсулы в составе биоинженерной конструкции, *in vivo* апробация, использование биосовместимых материалов, наличие как минимум двух рецензентов при рассмотрении рукописи к публикации, согласно редакционной политике журнала, в котором опубликована статья).

Данные каждой публикации были проанализированы двумя экспертами из числа авторского коллектива. Полученная информация была сгруппирована в следующие категории: год публикации, объект / проблема исследования, цель исследования, дизайн исследования, методология исследования, характеристики биоинженерной модели, исследуемые параметры и характеристики. Данный обзор не является метаанализом, поэтому для интерпретации и представления результатов был выбран описательный метод.

Цель данного литературного обзора: формирование единого представления об истории создания и развитии технологии макрокапсуляции клеток от первой экспериментальной модели в середине XX в. до использования устройств (биоинженерных конструкций для макрокапсуляции) в клинических испытаниях.

Артериовенозные шунты изоляционной камеры

Обширные и глубокие мягкотканевые дефекты являются проблемой для пластических хирургов и травматологов, поскольку они не могут быть замещены невакуляризованными лоскутами в отличие от поверхностных дефектов [5]. При увеличенном объеме пересаживаемых тканей поступление веществ, необходимых для успешного приживания лоскута, простой диффузией не обеспечивает метаболические потребности лоскута и ведет к его отторжению. Одним из способов преодоления данного ограничения является пластика свободными лоскутами на сосудистой ножке [6]. Благодаря наличию осевой системы кровоснабжения, перфузия лоскута начинается сразу же в момент включения анастомоза. У данной методики есть несколько недостатков: образуется дефект в донорском ложе, который в зависимости от объема взятых тканей может носить как косметический, так и функциональный характер [7]. У ряда пациентов (пациентов, страдающих кахексией; пациентов пожилого возраста) в донорском ложе нет достаточного объема биоматериала для замещения дефекта. Также свободные лоскуты имеют форму, которая в случае сложных мышечно-костных лоскутов может быть изменена посредством остеотомии, что в свою очередь способствует деваскуляризации части тканей, поскольку периостальная система кровоснабжения часто не определяется макроскопически и может быть удалена в ходе остеотомии. Одним из вариантов улучшения степени развития сосудистого русла лоскута является его префабрикация [8]. Однако данный метод также имеет свои недостатки, а именно отсутствие контроля процесса префабрикации и возможности отслеживания механизмов васкулогенеза, трудности в сепарации

лоскута от зоны префабрикации из-за образования анастомозов между их сосудистыми руслами [4].

Решением вышеупомянутых проблем является формирование в организме реципиента мягкотканевых лоскутов с использованием клеточного материала донора. На сегодня такой способ замещения дефектов апробирован только в виде экспериментальных моделей на лабораторных животных [9]. В его основе лежит комплекс инженерной камеры, которая является производным диффузионной камеры и магистрального сосуда. Принципиальное отличие инженерной камеры от диффузионной состоит в том, что основное предназначение последней заключается в изоляции имплантированного материала от влияния организма реципиента, в том числе иммунного. В свою очередь основной задачей инженерной камеры является защита от внешних воздействий условий, формирующих в ней и стимулирующих рост клеток в ее полости.

На данный момент имеются две основные экспериментальные модели инженерной камеры: артериовенозный шунт (АВШ) и проточная (flow-through) камера. Одна из первых попыток апробации АВШ была предпринята в 2003 г.: это был микрохирургический анастомоз по типу «конец-в-конец» между бедренной артерией и веной, соединенными венозным графтом, представленным бедренной веной с контрлатеральной стороны. Полученный шунт был помещен в камеру из поликарбоната с внутренним объемом 1,9 мл. Полость камеры была выстлана двумя листками PGLA скаффолда, между которыми находился АВШ. В зависимости от сроков выведения содержимое камеры было представлено грануляционной тканью с признаками формирования рыхлой волокнистой соединительной ткани (2-я нед.) и рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью (6–8-я нед.). Инъекция черной туши показала развитие сосудистой системы в новообразованной ткани, а также увеличение количества сосудов в более поздний срок выведения экспериментальных животных из эксперимента.

В 2000 г. с помощью инженерной камеры и АВШ тип кровоснабжения кожного лоскута был успешно изменен с сегментарного на осевой. В ходе данного эксперимента АВШ был помещен между двумя листками искусственной кожи (структура из двух слоев: наружный – силиконовый, внутренний – из свиного коллагена 1-го типа). Комплекс, состоящий из АВШ и листков искусственной кожи, был имплантирован на 2-ю и 4-ю нед., после чего силиконовый слой был удален, а АВШ с новообразованной тканью помещен в изоляционную камеру. На место силиконового слоя был помещен кожный лоскут, выкроенный с передней брюшной стенки с сегментарным типом кровообращения. В таком состоянии лоскут с АВШ был имплантирован еще на 10 дней, а затем пересажен в ипсилатеральную паховую область. В результате имплантации сформировался кожный лоскут с осевым типом кровообращения, роль осевой артерии выполнял АВШ. Сформированный лоскут интегрировался в организм без признаков отторжения в течение 2 нед.

В последующем были определены факторы, влияющие на ангио- и гистогенез в камере: создание пространства вокруг АВШ, возможность изменять ее локальную механиобиологию внутри пространства камеры [10]. Изменения поверхностного натяжения, силы тяги и сосудистого сдвига [11] могут вызывать локальные механотрансдуктивные события, приводящие к миграции, пролиферации и дифференцировке клеток в камере [12, 13], что, возмож-

но, объясняет тенденцию к заполнению камеры тканью. В свою очередь воспаление, связанное с хирургическим вмешательством, и реакция на камеру как на инородное тело также являются факторами, способствующими ангиогенезу. Градиент гипоксии, формирующийся внутри камеры вследствие отделения АВШ от окружающих тканей, играет роль ангиоиндуктивного фактора. Изначально гипоксические области, такие как вход в камеру и венозные сегменты, коррелируют с наибольшим ангиогенезом [14].

Альтернативной конструкцией камеры является проточная («low-through») камера [9], главная особенность которой состоит в том, что камера фиксируется на интактные сосуды: артерию и вены либо только на артерию. Преимущество данной модели заключается в снижении инвазивности при ее имплантации, так как хирургическое вмешательство подразумевает только выделение сосудов без формирования микрососудистых анастомозов, вследствие чего уменьшается риск образования тромбов и постоперационных осложнений (несостоятельность анастомоза, кровотечения) [15]. Снижаются требования к микрохирургическим навыкам хирурга-оператора, так как ему нужно осуществить только необходимый доступ [16]. Кроме того, проточная камера сохраняет структуру сосудистого русла животного, в отличие от АВШ, поскольку для формирования шунта бедренная артерия пересекается и ее дистальная часть лигируется. Аналогичным образом нарушается венозное русло. Отсутствие необходимости в венозном графте с контрлатеральной стороны позволяет имплантировать две проточные камеры на обе задние конечности [17].

Проточная камера имеет ряд недостатков, основными из которых являются сниженная по сравнению с АВШ степень васкуляризации и недостаток фибрина во внутреннем пространстве проточной камеры, который приводит к уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса и обуславливает необходимость добавления в камеру скаффолда, являющегося альтернативой фибрину, выполняющему роль этого матрикса. Один из вариантов камеры, в которой имеются по два входных и выходных отверстия (для артерии и вены), травмирует естественную структуру сосудистого пучка, поскольку при таком варианте имплантации происходит разрыв *vague septum*, в которой расположена основная часть *vasa vasorum*, осуществляющих трофику магистральных сосудов. При этом и АВШ, и проточная камера не подразумевают сохранение физиологического строения сосудисто-нервного пучка в камере. Формирующийся лоскут был денервирован, что значительно снижало трофическое влияние со стороны периферической нервной системы.

На данный момент во внутреннем пространстве изоляционной камеры на АВШ можно выращивать различные виды тканей. Наиболее хорошо изученными по-прежнему остаются производные пула мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Последние относительно легко получать и культивировать, их источников довольно много во взрослом организме, а получение культур не сопровождается созданием трудно поддерживаемых условий для пролиферации и дифференцировки. Также МСК вырабатывают ряд факторов роста, стимулирующих ангиогенез, миграцию клеток, регулируют иммунную реакцию [18]. Костную ткань часто выращивают в изоляционной камере. Для достижения нужного вектора дифференцировки используют множество различных скаффолдов: стабильных [19] и нестабильных [20]. Химический состав скаффолдов также различается, они могут состоять на 60% из

гидроксиапатита и на 40% из β -трикальцийфосфата или на 100% из β -трикальцийфосфата [21]. Кроме того, они могут иметь естественное происхождение (коралловые скаффолды, бычья кость).

Клеточный материал, имплантируемый в полость камеры, также может быть различен: МСК [22] или сформированные клетки остеобластического дифферона – остеобласты и остеокласты. Для контроля вектора дифференцировки могут использоваться различные факторы роста. Так, морфогенетический протеин-2 (BMP-2) значительно стимулирует формирование костной ткани [23] и часто сочетается с МСК. G. Vuehreg и соавт. [24] продемонстрировали, что комбинация BMP-2 и МСК приводит к значительно большему образованию кости в AV-петле по сравнению с применением только BMP-2 или только МСК. Результаты исследований, проведенных А.М. Eweida и соавт. (2014), показывают успешное формирование участков костной ткани с осевой кровеносной системой, что может быть полезным инструментом при закрытии костных дефектов при раке нижней челюсти [19].

Еще одним видом лоскутов с осевым кровоснабжением, формирование которых возможно с применением модели АВШ, являются мышечные, скелетные или сердечные лоскуты. А. Messina и соавт. одними из первых совершили аллогенную и ксеногенную имплантацию пучков скелетных мышц в организм крысы. В результате через 6 нед. в камере обнаруживалась хорошо васкуляризованная жировая ткань, а также отдельные сформированные участки мышечной ткани [25]. При имплантации предварительно культивируемых миообластов получали сформированную поперечнополосатую мышечную ткань. Такой вариант моделирования мышечной ткани реализовывали неоднократно [26]. Было доказано, что присутствие в системе АВШ нервных волокон приводит к увеличению количества образованной мышечной ткани. При помещении во внутрикамерное пространство проксимального бедренного и эпигастрального нервов для иннервации мышц количество мышечной ткани увеличилось через 6 нед. после имплантации.

F.F. Bitto и соавт. представили модифицированную модель АВШ, так называемую EPI-петлю. Поверхностная эпигастральная вена и подкожная артерия анастомозируют через венозный графт от поверхностной нижней эпигастральной вены, что позволяет дополнительно имплантировать obturatorный нерв. Для обеспечения выживания имплантированных клеток и нерва внутри камеры коллаген-фибриновый матрикс предварительно васкуляризовали в течение 2 нед. перед добавлением МСК, миообластов и проксимального конца запирающего нерва в камеру. Через 8 нед. регистрировали миогенную дифференцировку васкуляризованной ткани внутри камеры.

Дополнительным способом направления вектора дифференцировки в мышечную ткань является использование различных скаффолдов с соответствующей 3D-структурой, обеспечивающих образование матрикса и клеточных взаимодействий. Данные скаффолды могут быть получены методами электроспиннинга или послойного наплавления [27].

Сердечная мышечная ткань была успешно выращена R. Tee и соавт. [28]. Неонатальные кардиомиоциты были имплантированы в АВШ в геле «Matrigel» (Corning Life Sciences, США), в результате чего выросла сократительная мышца, которая окрашивалась на типичные маркеры сердечной мышцы. Для подтверждения результатов

была проведена васкуляризованная трансплантация сформированной ткани в сердце животного-реципиента. Через 2 нед. после трансплантации лоскуты оставались жизнеспособными, демонстрируя сокращения, а кардиомиоциты сохраняли маркеры зрелого фенотипа.

Говоря о выращивании тканей, отличных от производных МСК, следует упомянуть о первых попытках культивирования печени *in vivo*. Фетальные клетки печени были пересажены в фибрин-матрикс в крысиной модели. Через 2 нед. матрикс сильно васкуляризовался, можно было выявить клетки фетальной печени, что дало возможность для дальнейших исследований, сконцентрированных на создании функциональной и осевой имплантированной васкуляризованной ткани печени. Формирование новых участков паренхимы печени обнаружено не было. К тканям и органам, выращенным в камере, в одиночных пилотных и экспериментальных исследованиях относят жировую ткань, печень, тимус, островки поджелудочной железы, ткань молочной железы и колониеобразующие клетки гипофиза.

Таким образом, преимуществом комплекса АВШ и изоляционной камеры является возможность изменения и корректировки переменных той или иной *in vivo* модели. Составляющие биоинженерной системы могут быть созданы *in vitro* и пройти период инкубации и ряд манипуляций перед трансплантацией в камеру. Отдельные компоненты системы (клетки, матрикс и скаффолды) могут быть помещены в камеру. Находясь в биореакторе, они могут васкуляризоваться и формировать сосудистое русло внутри камеры до имплантации клеточного материала после прекращения начального гипоксического периода ангиогенеза [29, 30]. Камера обеспечивает защищенное пространство, позволяющее ткани развиваться изолированно от влияния патогенных факторов организма реципиента, за исключением циркулирующих в крови. Ткань в камере питается за счет системного кровообращения организма реципиента и, следовательно, получает регенеративные сигналы, эндокринные стимулы, а также любые препараты с целью создания необходимых условий для эффективной имплантации. Также перфузия системным кровотоком нарушает иммуноизоляцию и исключает возможность лишения иммуносупрессивной терапии статуса базисной при аллогенных или ксеногенных имплантациях в АВШ.

Экспериментальная эндокринология

Трансплантация островков Лангерганса является перспективным методом лечения сахарного диабета 1-го типа, так как позволяет достичь достаточного гликемического контроля и снижения риска возникновения диабет-ассоциированных заболеваний [31, 32]. Однако до настоящего времени указанный метод не нашел широкого клинического применения в связи с иммунной реакцией организма на трансплантируемый графт. Иммуносупрессивная терапия имеет ряд побочных эффектов на организм, превышающих терапевтический эффект от трансплантации графта островков Лангерганса [33]. Иммуноизоляция исключает возможность взаимодействий между аллогенными бета-клетками и иммунной системой организма реципиента.

Метод диффузионной камеры в свою очередь позволяет создать модель имплантации островковых клеток поджелудочной железы с помощью классической полупроницаемой мембраны [34].

Методы иммуноизоляции бета-клеток можно разделить

на две категории: макро- и микрокапсуляция. Главные отличия между ними заключаются в количестве имплантируемого биоматериала и размере устройства. Макрокапсулы содержат в себе несколько островков и снаружи покрыты полупроницаемой мембраной [35]. Форма таких капсул варьируется (полое волокно, плоский лист или диск).

По способу имплантации макрокапсулы классифицируются по отношению к сосудистому руслу: они могут быть интра- и экстравакулярными. Интравакулярные капсулы соединены с сосудистым руслом реципиента посредством микрососудистого анастомоза. Экстравакулярные капсулы изолированы от системного кровотока и помещаются либо подкожно, либо интраперитонеально. Первыми были апробированы экстравакулярные макрокапсулы. В конце XX в. именно интравакулярные капсулы привлекли много внимания в контексте трансплантации бета-клеток из-за их высокой метаболической потребности. Преимущества интравакулярных макрокапсул в виде быстрого обмена метаболитами, питательными веществами и кислородом между кровотоком и инкапсулированной тканью обеспечивают оптимальные условия для имплантации бета-клеток.

Имплантация интравакулярных макрокапсул сопровождается рядом осложнений: тромбозами, несостоятельностью анастомозов, длительной потребностью в антикоагулянтах. Кроме того, трудность оперативного вмешательства и глубина имплантации значительно затрудняют процесс изъятия или замены прибора при его нефункционировании. Вследствие этого интравакулярные макрокапсулы ушли на второй план по сравнению с экстравакулярными.

Экстравакулярные капсулы также содержат в себе несколько островков и не имеют прямого контакта с сосудистым руслом реципиента. Вследствие этого процессы диффузии нутриентов и кислорода происходят медленнее, чем в интравакулярных капсулах [36]. Отношение площадь / объем у любых макрокапсул меньше, чем у микрокапсул [37]. Это приводит к гипоксии, постепенной ишемии инкапсулированных клеток и в результате к потере функциональности трансплантата. Предполагается, что для оптимального снабжения бета-клеток кислородом диффузионное расстояние (между кровеносными сосудами и островковыми клетками в капсулах) не должно превышать 100 нм. В экстравакулярных капсулах с медленными процессами обмена метаболитами и поступлением кислорода и нутриентов проблема оксигенации клеток стоит особо остро. Именно поэтому основной фокус внимания исследовательских групп в течение последних 15 лет был направлен на преодоление проблемы гипоксии инкапсулированных клеток различными способами. Поиски решения данной проблемы можно считать успешными, так как ряд устройств уже проходят клинические испытания на разных фазах, а некоторые из них коммерчески доступны для исследовательских целей.

Макрокапсулу TheraCyte (TheraCyte Inc., США) часто называют «золотым стандартом тканевой инженерии». Она представляет собой плоскую конструкцию, состоящую из двух мембран. Наружная мембрана политетрафторэтиленовая, она выполняет функцию индуктора неоваскуляризации капсулы. Поры в этой мембране имеют достаточный размер, чтобы пропускать клетки реципиента (0,8–8,0 мкм). Доказано, что мембраны с порами большего размера (5 мкм и более) повышают интенсивность процессов васкуляризации. Внутренняя мембрана гидрогелевая, она имеет поры меньшего размера (0,4 мкм и

менее), позволяющие выполнять иммуноизоляционную функцию. Внутренняя мембрана инкапсулирует клеточный биоматериал. В ходе более чем 20-летнего процесса изучения данного устройства в него помещался различный биоматериал: ксеногенные трансплантаты с островковыми клетками свиней, мышей и яванских макаков, различные аллотрансплантаты [38], а также кластеры клеток, морфологически фетальным островкам. Эти кластеры, полученные из плюрипотентных, самообновляющихся эмбриональных стволовых клеток человека, лучше приживаются и дольше (до 5 мес.) сохраняют свою функциональность в организме иммунодефицитных мышей по сравнению с ксеногенным аналогом островковых клеток взрослого человека. Данные, полученные в результате аллогенной трансплантации островковых клеток стока Льюис в организм крыс линии Вистар, имеют противоположный характер. Было продемонстрировано отсутствие значительных различий в уровне глюкозы и инсулина между группами иммунизированных и неиммунизированных крыс. Объем островковых клеток у животных сравнимых групп также не имел значительных отличий, что указывает на примерно одинаковое количество эндокринной ткани. Функциональность аллогенных островков сохранялась у иммунизированных и неиммунизированных крыс вплоть до момента прекращения эксперимента на 6-й мес. после имплантации и заключалась в нормогликемии и реверсии диабетического состояния крыс.

Другим устройством, которое уже прошло 1-ю фазу клинических испытаний, является β Air (BetaO2 Technologies, США) (2016). β Air представляет собой плоский круглый диск, состоящий из двух модулей – макрокапсулы для островков Лангерганса и камеры для газовой смеси. Известны два вида данного устройства: β AirI и β AirII, которые отличаются площадью поверхности модуля, содержащего островковые клетки, способом вентиляции газового модуля и составом подаваемой газовой смеси. Плотность расположения островков в β -AirII более чем в два раза превышает таковую в β -AirI. Различие в способе вентиляции газового модуля заключается в том, что β AirI требует постоянного поступления атмосферного воздуха, в β AirII газовая смесь на 40% состоит из кислорода, 5% углекислого газа вводится 1 раз в сутки. Островковый и газовый модуль разделены кислородопроницаемой мембраной Silon IPN (сетка из полидиметилсилоксана и полиэтиленфторэтилена) толщиной 25 нм, а гидрофилизированная мембрана из политетрафторэтилена толщиной 25 мкм и с размером пор 0,4 нм создает барьер между островковым модулем и тканью реципиента. Титановая сетка с каждой стороны островкового модуля отвечает за обеспечение прочности. Технология β Air была апробирована как на доклиническом, так и на клиническом уровне [39]. При оценке эффективности применения устройства β Air результаты оказались противоречивыми. Устройство β Air достаточно хорошо показало себя на доклиническом этапе. При имплантации изогенных островков в β AirII шести крысам с диабетом уровень глюкозы у них достигал нормогликемии на период 58 дней (до выведения животных из эксперимента). Для оценки функциональности устройства был выполнен внутривенный глюкозотолерантный тест во время всего периода имплантации устройства (90 дней). Уровень глюкозы у животных с имплантированным устройством был сопоставим с таковым у здоровых крыс (отмечалось повышение уровня на 5–33%), в то время как при наличии диабета значения этого показателя увеличи-

вались на 400%. Также была проведена оценка иммуноизолирующей способности устройства при имплантации аллогенных островков. Эффективность изолирующей способности устройства была доказана при анализе уровня глюкозы в крови в течение 90-дневного периода оценки: все животные с имплантированным устройством достигли нормогликемии, но быстро возвращались к диабетическому состоянию после удаления этого устройства. Проведенный внутривенный глюкозотолерантный тест при аллогенной имплантации показал аналогичную положительную динамику в изменении уровня глюкозы [40].

В ходе 1-й фазы клинических испытаний, проведенных P.O. Carlsson и соавт. [41], четырем пациентам было пересажено по 1–2 устройства β Air, каждое из которых содержало 155 000–180 000 островковых эквивалентов (т. е. 1800–4600 островковых эквивалентов на 1 кг массы тела). Период наблюдения составлял 3–6 мес., после чего устройства извлекали. Полученные результаты показали, что имплантация устройства β Air была безопасной и успешно предотвращала иммунизацию и отторжение трансплантированной ткани. Несмотря на то, что бета-клетки выжили в соответствующем модуле, метаболический эффект оказался незначительным. Наблюдались лишь низкие уровни циркулирующего С-пептида, не оказывающие влияния на метаболический контроль: через 3 мес. после трансплантации у одного пациента пиковый уровень С-пептида составлял 0,06 нмоль/л, в то время как в плазме крови у остальных трех пациентов он не определялся (менее 0,003 нмоль/л). Через 6 мес. после трансплантации концентрация С-пептида была ниже предела обнаружения у всех пациентов. В окружении капсулы формировалась фиброзная ткань с иммунными клетками. Обнаруживались признаки амилоида в эндокринной ткани. Устройство β Air безопасно и может поддерживать выживание аллогенных островков в течение нескольких месяцев, хотя функции пересаженных клеток было недостаточно, чтобы обеспечить существенные метаболические изменения.

Двухфазное устройство, контактирующее с окружающей средой (Atmosphere-Breathing Refillable Biphasic Device), уникально в борьбе с гипоксией островковых клеток. Постоянный приток кислорода осуществляется за счет контакта наружной поверхности капсулы с атмосферным воздухом благодаря транскожной имплантации. Двухфазное модульное устройство по принципу разделения фаз газ / гидрогель с клеточным материалом напоминает β Air макрокапсулу, однако имеет ряд существенных отличий. Устройство имплантируется транскожно, наружная поверхность контактирует с воздухом окружающей среды, внутренняя – с подкожной клетчаткой. В конструкции данного устройства выделяется несколько структурных элементов:

1. Крышка из перфторированного углерода (ПФУ) для обеспечения защиты от влияния окружающей среды и препятствия дегидратации клеток в фазе гидрогель. Под крышкой расположена пленка из ПФУ, пропитанная маслом, для защиты от различных биологических и физических повреждающих факторов (бактерии, дегидратация).
2. Каналы ПФУ в области инкапсуляции клеток для улуч-

шения транспорта кислорода и механического усиления.

3. Гидрогель для инкапсуляции клеток и иммуноизоляции.

4. Каркас для крепления устройства в транскожной позиции. Модуль инкапсуляции клеток прикреплен к съемному домену, что позволяет заменять биоматериал при необходимости неинвазивным путем. Эффективность применения модульной двухфазной системы была продемонстрирована в процессе трансплантации островкового ксенотрансплантата от крысы мыши; в крови последней нормогликемия наблюдалась в течение всего 15-дневного периода исследования. На основе этой конструкции было разработано двухфазное устройство с микропористой структурой (Atmosphere-Breathing Refillable Biphasic Device), которое было протестировано на собаках. Авторы данного исследования сделали заключение, что устройство хорошо интегрируется под кожу собак, сохраняет целостность и функциональность островков в течение 1 мес. [42].

На данном этапе развития макрокапсуляции островковых клеток разработано и апробировано несколько устройств с доказанными иммуноизолирующими свойствами, при этом безопасными в применении. Главной проблемой тканевой инженерии в контексте макрокапсулы носителей является сохранение функциональности трансплантата за счет устранения гипоксии, перикапсулярного фиброза, улучшения микроциркуляции в зоне имплантации и, как следствие, продление сроков имплантации. Применяются различные стратегии для усиления ангиогенеза, включая микропаттеринг на поверхность устройства, засеивание проангиогенными клетками [43, 44], добавление факторов роста [45]. Исследуется применение различных мембран для улучшения поверхностной васкуляризации. Уменьшение перикапсулярного фиброза достигается за счет применения новых биосовместимых материалов: использования цвиттерионных полиуретанов [46], поверхностной активации полимеров полиэфирсульфона и поликапролактона с помощью плазменной иммерсии [47, 48]. Изучение перспектив иммуномодуляции является новым направлением в определении способов продления сроков имплантации и сохранения функциональности графтов [49].

Заключение

Таким образом, применение макрокапсул различных конструкций, имеющих в своей основе общий принцип иммуноизоляции, является универсальным способом имплантации / трансплантации клеток и тканей с целью создания экспериментальных моделей для клеточной терапии, тканевой инженерии, моделирования патологических процессов. Существующие на сегодняшний день макрокапсулы позволяют длительно использовать алло- и ксенографты при имплантации без локальных и системных проявлений реакции отторжения трансплантата. Однако сохранение функциональности и достижение клинического эффекта использования графтов в терапевтических целях остаются нерешенными проблемами данного раздела тканевой инженерии.

Литература / References

1. Algire G.H., Weaver J.M., Prehn R.T. The diffusion chamber technique applied to the homograft resistance mechanisms. *J. Natl. Cancer Inst.* 1954;15(13):509–517.

2. Weaver J.M., Algire G.H., Prehn R.T. The growth of cells *in vivo* in diffusion chambers. II. The role of cells in the destruction of homografts in mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 1955;15(16):1737–1767. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14381895/> (24.10.2024).
3. Algire G.H., Borders M.L., Evans V.J. Studies of heterografts in dif-

- fusion chambers in mice get access arrow. *J. Nat. Cancer Inst.* 2021;113(11):1187–1201. DOI: 10.1093/jnci/20.6.1187.
4. Liu P., Wang W., Ma N., Li Y., Yang Z., Tang Y. Prefabrication vascularized skin flap using an arteriovenous loop prefabricated flap with arteriovenous loop: An experimental study in minipigs. *J. Craniofac. Surg.* 2023;34(3):255–259. DOI: 10.1097/SCS.00000000000009172.
 5. Ходжамурадов Г.М., Шаймонов А.Х., Исмоилов М.М., Саидов М.С. Реконструктивно пластическая хирургия отдаленных последствий ожогов нижних конечностей. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2024;17(1):67–72. DOI: 10.35266/2949-3447-2024-1-10.
 - Khojamuradov G.M., Shaimonov A.H., Ismoilov M.M., Saidov M.S. Reconstructive plastic surgery of long-term consequences of burns of the lower extremities. *Bulletin of SurGU. Medicine.* 2024;17(1):67–72. (In Russ.). DOI: 10.35266/2949-3447-2024-1-10.
 6. Чень Х., Мудунов А.М., Азиян Р.И., Пустынский И.Н., Стельмах Д.К. Реконструктивные операции с использованием свободного лучевого лоскута при раке полости рта. *Опухоли головы и шеи.* 2020;10(2):61–68.
 - Chen H., Mudunov A.M., Azizian R.I., Pustynskiy I.N., Stelmah D.K. Oral cancer reconstructive surgery using the free radial forearm flap (review). *Head and Neck Tumors (HNT).* 2020;10(2):61–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-61-68.
 7. Шарapo A.C., Ивашков В.Ю., Мудунов А.М. Болотин М.В., Бектемиров М., Распортинова А.Э. Результаты использования свободных остеомиофасциальных трансплантатов для одномоментной реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом. *Опухоли головы и шеи.* 2020;10(2):22–29.
 - Sharapo A.S., Ivashkov V.Yu., Mudunov A.M. et al. The results of using free osteomyofascial flaps in the simultaneous reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2020;10(2):22–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-22-29.
 8. Qiao Z., Wang X., Li Q., Zan T., Gu B., Sun Y. Total face reconstruction with flap prefabrication and soft tissue expansion techniques. *Plastic & Reconstructive Surgery.* 2024;153(4):928–932. DOI: 10.1097/PRS.00000000000010808.
 9. Zhan W., Marre D., Mitchell G.M., Morrison W.A., Lim S.Y. Tissue engineering by intrinsic vascularization in an *in vivo* tissue engineering chamber. *J. Vis. Exp.* 2016;(111):1–7. DOI: 10.3791/54099.
 10. Yap K.K., Yeoh G.C., Morrison W.A., Mitchell G.M. The vascularised chamber as an *in vivo* bioreactor. *Trends Biotechnol.* 2018;36(10):1011–1024. DOI: 10.3791/54099.
 11. Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н., Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С. Напряжение сдвига на эндотелии стенки сонной артерии и кальциноз коронарных артерий у пациентов с гипертонической болезнью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):60–67.
 - Lobanova N.Yu., Chicherina E.N., Malchikova S.V., Maksimchuk-Kolobova N.C. Shear stress on the endothelium of the carotid artery wall and calcification of the coronary arteries in patients with hypertension. *The South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):60–67. (In Russ.). DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-60-67.
 12. Rosenfeld D., Landau S., Shandalov Y., Raindel N., Freiman A., Shor E. et al. Morphogenesis of 3D vascular networks is regulated by tensile forces. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016;113(12):3215–3220. DOI: 10.1073/pnas.1522273113.
 13. Dorland Y.L., Huveneres S. Cell-cell junctional mechanotransduction in endothelial remodeling. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(2):279–292. DOI: 10.1007/s00018-016-2325-8.
 14. Yuan Q., Arkudas A., Horch R.E., Hammon M., Bleiziffer O., Uder M. Vascularization of the arteriovenous loop in a rat isolation chamber model-quantification of hypoxia and evaluation of its effects. *Tissue Eng.* 2017;24(9–10):719–728. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0262.
 15. Hauser P.V., Zhao L., Chang H.M., Yanagawa N., Hamon M. *In vivo* vascularization chamber for the implantation of embryonic kidneys. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2024;30(2):63–72. DOI: 10.1089/ten.TEC.2023.0225.
 16. Kong A.M., Yap K.K., Lim S.Y., Marre D., Pébay A., Gerrard Y.W. et al. Bioengineering a tissue flap utilizing a porous scaffold incorporating a human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cell capillary network connected to a vascular pedicle. *Acta Biomaterialia.* 2019;94:281–294. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.067.
 17. Weigand A., Horch R.E., Boos A.M., Beier J.P., Arkudas A. The arteriovenous loop: Engineering of axially vascularized tissue. *Eur. Surg. Res.* 2018;59(3–4):286–299. DOI: 10.1159/000492417.
 18. Юрова К.А., Мелашенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Мелашенко В.В., Мелашенко О.Б., Шункин Е.О. и др. Мезенхимные стволовые клетки: краткий обзор классических представлений и новых факторов остеогенной дифференцировки. *Медицинская иммунология.* 2021;23(2):207–222. DOI: 10.15789/1563-0625-MS-2128.
 - Yurova K.A., Melashchenko E.S., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Melashchenko O.B., Shunkin E.O. Mesenchymal stem cells: a brief overview of classical concepts and new factors of osteogenic differentiation. *Medical Immunology.* 2021;23(2):207–222. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-MS-2128.
 19. Eweida A.M., Nabawi A.S., Abouarab M., Kayed M., Elhammady H., Etaby A. et al. Enhancing mandibular bone regeneration and perfusion via axial vascularization of scaffolds. *Clin. Oral. Invest.* 2014;18(6):1671–1678. DOI: 10.1007/s00784-013-1143-8.
 20. Arkudas A., Lipp A., Buehrer G., Arnold I., Dafinova D., Brandl A., Beier J.P. et al. Pedicled transplantation of axially vascularized bone constructs in a critical size femoral defect. *Tissue Eng.* 2018;24(5–6):479–492. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0110.
 21. Boos A.M., Loew J.S., Weigand A., Deschler G., Klumpp D., Arkudas A. et al. Engineering axially vascularized bone in the sheep arteriovenous loop model. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2013;7:654–664. DOI: 10.1002/term.1457.
 22. Kim H.Y., Lee J.H., Lee H.A.R., Park J.S., Woo D.K., Lee H.C. et al. Sustained release of BMP-2 from porous particles with leaf-stacked structure for bone regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018;10(25):21091–21102. DOI: 10.1021/acsami.8b02141.
 23. Eweida A., Schulte M., Frisch O., Kneser U., Harhaus L. The impact of various scaffold components on vascularized bone constructs. *J. Cranio-maxillofac. Surg.* 2017;45(6):881–890. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.02.016.
 24. Buehrer G., Balzer A., Arnold I., Beier J.P., Koerner C., Bleiziffer O. et al. Combination of BMP2 and MSCs significantly increases bone formation in the rat arterio-venous loop model. *Tissue Eng.* 2015;21(1–2):96–105. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0028.
 25. Messina A., Bortolotto S.K., Cassell O.C., Kelly J., Abberton K.M., Morrison W.A. Generation of a vascularized organoid using skeletal muscle as the inductive source. *FASEB J.* 2005;19(11):1570–1572. DOI: 10.1096/fj.04-3241fje.
 26. Witt R., Weigand A., Boos A.M., Cai A., Dippold D., Boccaccini A.R. et al. Mesenchymal stem cells and myoblast differentiation under HGF and IGF-1 stimulation for 3D skeletal muscle tissue engineering. *BMC Cell. Biol.* 2017;18(1):15–31. DOI: 10.1186/s12860-017-0131-2.
 27. Dippold D., Cai A., Hardt M., Boccaccini A.R., Horch R., Beier J.P. Novel approach towards aligned PCL-collagen nanofibrous constructs from a benign solvent system. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2017;72:278–283. DOI: 10.1016/j.msec.2016.11.045.
 28. Tee R., Morrison W.A., Dilley R.J. A novel microsurgical rodent model for the transplantation of engineered cardiac muscle flap. *Microsurgery.* 2018;38(5):544–552. DOI: 10.1002/micr.30325.
 29. Hussey A.J., Winardi M., Han X.L., Thomas G.P., Penington A.J., Morrison W.A. et al. Seeding of pancreatic islets into prevascularized tissue engineering chambers. *Tissue Eng.* 2009;15(12):823–833. DOI: 10.1089/ten.TEA.2008.0682.
 30. Tilkorn D.J., Bedogni A., Keramidaris E., Han X., Palmer J.A., Dingle A.M. et al. Implanted myoblast survival is dependent on the degree of vascularization in a novel delayed implantation/prevascularization tissue engineering model. *Tissue Eng.* 2010;16(1):165–170. DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0075.
 31. Ludwig B., Ludwig S. Transplantable bioartificial pancreas devices: current status and future prospects. *Langenbecks Arch. Surg.* 2015;400(5):531–540. DOI: 10.1007/s00423-015-1314-y.
 32. Bellofatto K., Moeckli B., Wassmer C.H., Laurent M., Oldani G., Andres A. et al. Bioengineered islet cell transplantation. *Curr. Transpl.* 2021;8:57–66. DOI: 10.1007/s40472-021-00318-1.
 33. Hoosain J., Hamad E. Adverse effects of immunosuppression: nephrotoxicity, hypertension, and metabolic disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022;272:337–348. DOI: 10.1007/164_2021_547.
 34. Qin T., Smink A.M., de Vos P. Enhancing longevity of immunoisolated pancreatic islet grafts by modifying both the intracapsular and extracapsular environment. *Acta Biomater.* 2023;167:38–53. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.038.
 35. Song S., Roy S. Progress and challenges in macroencapsulation approaches for type 1 diabetes (T1D) treatment: Cells, biomaterials, and devices. *Biotechnol. Bioeng.* 2016;113(7):1381–1402. DOI: 10.1002/bit.25895.
 36. Lamb M., Storrs R., Li S., Liang O., Laugenour K., Dorian R. et al. Function and viability of human islets encapsulated in alginate sheets: *in vitro* and *in vivo* culture. *Transplant. Proc.* 2011;43(9):3265–3266. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.10.028.
 37. Iwata H., Arima Y., Tsutsui Y. Design of bioartificial pancreases from the standpoint of oxygen supply. *Artificial Organs.* 2018;42(8):168–185. DOI: 10.1111/aor.13106.

38. O'Sullivan E.S., Vegas A., Anderson D.G., Weir G.C. Islets transplanted in immunoisolation devices: A review of the progress and the challenges that remain. *Endocr. Rev.* 2011;32(6):827–844. DOI: 10.1210/er.2010-0026.
39. Shapiro A.M.J., Thompson D., Donner T.W., Bellin M.D., Hsueh W., Petrus J. et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep. Med.* 2021;2(12):1–14. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100466.
40. Barkai U., Weir G.C., Colton C.K., Ludwig B., Bornstein S.R., Brendel M.D. et al. Enhanced Oxygen Supply Improves Islet Viability in a New Bioartificial Pancreas Uriel. *Cell Transplant.* 2013;22(8):1463–1476. DOI: 10.3727/096368912X657341.
41. Carlsson P.O., Espes D., Sedigh A., Rotem A., Zimerman B., Grinberg H. et al. Transplantation of macroencapsulated human islets within the bioartificial pancreas βAir to patients with type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Transplant.* 2018;18(7):1735–1744. DOI: 10.1111/ajt.14642.
42. An D., Wang L.H., Ernst A.U., Chiu A., Lu Y.C., Flanders J.A. et al. An atmosphere-breathing refillable biphasic device for cell replacement therapy. *Advanced Materials.* 2019;31(52):1–12. DOI: 10.1002/adma.201905135.
43. Groot Nibbelink M., Skrzypek K., Karbaat L., Both S., Plass J., Klomphaar B. et al. An important step towards a prevascularized islet microencapsulation device: *in vivo* prevascularization by combination of mesenchymal stem cells on micropatterned membranes. *J. Sci. Mater. Med.* 2018;29(11):174–184. DOI: 10.1007/s10856-018-6178-6.
44. Skrzypek K., Nibbelink M.G., Karbaat L.P., Karperien M., van Apeldoorn A., Stamatialis D. An important step towards a prevascularized islet microencapsulation device-effect of micropatterned membranes on development of endothelial cell network. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2018;29(7):91–105. DOI: 10.1007/s10856-018-6102-0.
45. Lee J.H., Parthiban P., Jin G.Z., Knowles J.C., Kim H.W. Knowles materials roles for promoting angiogenesis in tissue regeneration. *Prog. Mater. Sci.* 2021;117:1007–1032. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2020.100732.
46. Liu Q., Wang X., Chiu A., Liu W., Fuchs S., Wang B. et al. A zwitterionic polyurethane nanoporous device with low foreign-body response for islet encapsulation. *Adv. Mater.* 2021;33(39):1–25. DOI: 10.1002/adma.202102852.
47. Tan R.P., Chan A.H.P., Wei S., Santos M., Lee B.S.L., Filipe E.C. et al. Bioactive materials facilitating targeted local modulation of inflammation. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019;4(1):56–71. DOI: 10.1016/j.jacpts.2018.10.004.
48. Tan R.P., Hallahan N., Kosobrodova E., Michael P.L., Wei F., Santos M. et al. Bioactivation of encapsulation membranes reduces fibrosis and enhances cell survival. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020;12(51):56908–56923. DOI: 10.1021/acsami.0c20096.
49. Qin T., Smink A.M., de Vos P. Enhancing longevity of immunoisolated pancreatic islet grafts by modifying both the intracapsular and extracapsular environment. *Acta Biomater.* 2023;167:38–53. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.038.

Информация о вкладе авторов

Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А. предложили концепцию исследования, организовали и провели сбор данных.

Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Жернаков Д.Е. написали первую версию статьи.

Дворниченко М.В., Хлусов И.А. редактировали текст рукописи, утверждали окончательную версию для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Marzol E.A., Zinoviev E.A. proposed study concept, organized and conducted data collection.

Marzol E.A., Zinoviev E.A., Zhernakov D.E. wrote the first version of the article.

Dvornichenko M.V., Khlusov I.A. edited the manuscript, approved the final version for publication.

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

Сведения об авторах

Марзоль Екатерина Александровна, аспирант, кафедра морфологии и общей патологии, старший преподаватель, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; младший научный сотрудник, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4119-7562>.

E-mail: Katya4803@mail.ru.

Дворниченко Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; научный сотрудник, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9783-0817>.

E-mail: dochic@yandex.ru.

Зиновьев Егор Андреевич, лаборант-исследователь, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0009-0000-8980-7967>.

E-mail: egorzinovyev@mail.ru.

Жернаков Данил Евгеньевич, студент 3-го курса, лечебный факультет, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0009-0006-8638-398X>.

E-mail: zhernackovdaniil@yandex.ru.

Хлусов Игорь Альбертович, д-р мед. наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; заведующий лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3465-84>.

E-mail: khlusov63@mail.ru.

✉ Зиновьев Егор Андреевич, e-mail: egorzinovyev@mail.ru.

Information about the authors

Ekaterina A. Marzol, Graduate Student, Department of Morphology and General Pathology; Senior Lecturer, Department of Human Anatomy with a course of Topographical Anatomy and Operative Surgery, Junior Research Scientist, Laboratory for Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4119-7562>.

E-mail: Katya4803@mail.ru.

Marina V. Dvornichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy with the course of Topographic Anatomy and Operative Surgery; Research Scientist, Laboratory for Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-9783-0817>.

E-mail: dochic@yandex.ru.

Egor A. Zinovyev, Research Assistant, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0000-8980-7967>.

E-mail: egorzinovyev@mail.ru.

Daniil E. Zhernakov, third-year Student, Medical Faculty, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0006-8638-398X>.

E-mail: zhernackovdaniil@yandex.ru.

Igor A. Khlusov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Morphology and General Pathology; Head of the Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3465-84>.

E-mail: khlusov63@mail.ru.

✉ Egor A. Zinovyev, e-mail: egorzinovyev@mail.ru.

Received 19.09.2024;
review received 23.10.2024;
accepted for publication 14.11.2024.

Поступила 19.09.2024;
рецензия получена 23.10.2024;
принята к публикации 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-47-55>
УДК 616.12-089.844-085

Сравнение эффективности и безопасности длительной и сокращенной двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование

А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России), 121552, Российская Федерация, Москва, ул. акад. Е.И. Чазова, 15а

Аннотация

Введение. С целью профилактики тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО) назначается двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК). Данные препараты повышают риск кровотечений, в то время как ранняя отмена терапии способна привести к повторным ишемическим инсультам (ИИ) и транзиторным ишемическим атакам (ТИА). Эффективная и безопасная длительность ДААТ точно не установлена из-за малой доказательной базы.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность длительной и сокращенной по времени антиагрегантной терапии (ААТ) у пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО.

Материал и методы. В исследование включены 239 пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО. Клинико-анамнестическая характеристика выборки: 140 (58,58%) женщин, медиана возраста – 43,00 [35,00; 52,00] года, 173 (72,38%) пациента перенесли ИИ, 66 (27,62%) – ТИА. Пациенты принимали ААТ по двум схемам: длительная ДААТ (клопидогрел + АСК) в течение 6 мес. с переходом на монотерапию АСК до 5 лет; сокращенная по длительности схема (ДААТ и монотерапия АСК до 6 мес.) Пациенты находились под наблюдением 38,23 [22,20; 48,67] мес. и были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 145 (60,70%) пациентов с длительной ДААТ, во вторую – 94 (39,30%) пациента, которые принимали ДААТ по сокращенной схеме.

Результаты. Различия между группами пациентов с длительной и сокращенной ДААТ по клинико-анамнестическим и интраоперационным характеристикам, частоте развития осложнений, состоянию в раннем послеоперационном периоде и отдаленной перспективе отсутствуют. Для всех параметров сравнения значение $p > 0,05$. Продолжительность наблюдения для группы с длительной ДААТ составила 38,65 [23,14; 48,43] мес., 110 (75,86%) пациентов принимали клопидогрел в течение 6 мес., АСК – до 60 мес. За время наблюдения зафиксировано 6 (4,35%) случаев кровотечений, в том числе 1 (0,72%) крупное, 1 (0,72%) случай ИИ и 1 (0,72%) ТИА. Продолжительность наблюдения для группы с сокращенной длительностью ДААТ составила 35,70 [21,43; 51,67] мес. ($p = 0,4088$). Всего 74 (78,72%) пациента принимали клопидогрел в течение 6 мес. ($p = 0,8970$), а 68 (72,34%) прекратили терапию АСК через 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООО. За время наблюдения зафиксировано 1 (1,18%) малое кровотечение и 1 (1,18%) ИИ ($p > 0,05$).

Выводы. Длительная и сокращенная до 6 мес. ААТ имеет сравнимую эффективность в профилактике тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия ООО. При приеме ААТ наблюдается тенденция к увеличению риска развития кровотечений, вероятность которых повышается с длительностью лечения. Решение о продолжительности ААТ должно приниматься индивидуально на основании риска тромбообразования и кровотечений.

Ключевые слова:	двойная антиагрегантная терапия; эндоваскулярное закрытие открытого овального окна; открытое овальное окно; клопидогрел; ацетилсалициловая кислота; профилактика тромбообразования; криптогенный инсульт; транзиторная ишемическая атака.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проведение клинического исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, протокол № 295 от 27.11.2023 г.

Терещенко Андрей Сергеевич, e-mail: Andrew034@yandex.ru.

Для цитирования:

Терещенко А.С., Меркулов Е.В. Сравнение эффективности и безопасности длительной и сокращенной двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):47–55. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-47-55>.

Comparison of the efficacy and safety of prolonged and reduced antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a clinical trial

Andrey S. Tereshchenko, Evgeny V. Merkulov

National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov (NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov), 15a, Akademika Chazova str., Moscow, 121552, Russian Federation

Abstract

Introduction. In order to prevent thrombotic complications after endovascular closure of patent foramen ovale (PFO), dual antiplatelet therapy (DAPT) is prescribed with a switch to acetylsalicylic acid monotherapy. These drugs increase the risk of bleeding, while early withdrawal of therapy can lead to recurrent ischemic stroke (IS) and transient ischemic attack (TIA). The effective and safe duration of DAPT has not been accurately established due to the small evidence base.

Aim. To compare the efficacy and safety of long-term and shortened antiplatelet therapy (AAT) in patients undergoing endovascular closure of PFO.

Material and Methods. 239 patients who underwent endovascular closure of PFO were included in the study. Clinical and anamnestic characteristics of the sample: 140 (58.58%) women, mean age 43.00 [35.00; 52.00] years, 173 (72.38%) patients had an IS and 66 (27.62%) TIA. Patients were taking APT according to two regimens. Prolonged in duration included DAPT (clopidogrel + acetylsalicylic acid) for 6 months with a switch to acetylsalicylic acid monotherapy for up to 5 years. Shortened duration included DAPT and acetylsalicylic acid monotherapy for up to 6 months. Patients were followed up for 38.23 [22.20; 48.67] months and were divided into 2 groups. The first group included 145 (60.70%) patients with prolonged duration of DAPT and the second group included 94 (39.30%) patients who were receiving DAPT according to the shortened duration regimen.

Results. There were no differences between the groups of patients with prolonged and shortened duration of DAPT in terms of clinical and anamnestic and intraoperative characteristics, complication rate, early postoperative period and long-term follow-up. The $p_{value} > 0.05$ for all comparison parameters. The duration of follow-up for the group with prolonged DAPT duration was 38.65 [23.14; 48.43] months, 110 (75.86%) patients received clopidogrel for 6 months, acetylsalicylic acid for 60 months. During follow-up, there were 6 (4.35%) bleeding events, including 1 (0.72%) major bleeding event, 1 (0.72%) IS, and 1 (0.72%) TIA. The duration of follow-up for the group with shortened DAPT duration was 35.70 [21.43; 51.67] months ($p = 0.4088$). A total of 74 (78.72%) patients were received clopidogrel for 6 months ($p = 0.8970$), and 68 (72.34%) discontinued acetylsalicylic acid therapy 6 months after endovascular closure of the PFO. There was 1 (1.18%) minor bleeding and 1 (1.18%) IS during follow-up ($p > 0.05$).

Conclusion. Prolonged duration and shortened to 6 months APT have comparable efficacy in preventing thrombotic complications after endovascular closure of the PFO. Administration of APT may risk of bleeding, the likelihood of which increases with the duration of treatment. The decision on the duration of APT should be made individually based on the risk of thrombosis and bleeding.

Keywords:

endovascular closure of patent foramen ovale; dual antiplatelet therapy; clopidogrel; acetylsalicylic acid; cryptogenic stroke; transient ischemic attack.

Funding:

the study was performed without financial support from grants, public and other organizations and facilities.

Compliance with the principles of ethics:

the clinical trial was approved by an independent ethics committee of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, protocol No. 295 of November 27, 2023.

For citation:

Tereshchenko A.S., Merkulov E.V. Comparison of the efficacy and safety of prolonged and reduced antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a clinical trial. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):47–55. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-47-55>.

Введение

Эндоваскулярное закрытие открытого овального окна (ООО) является малотравматичной операцией, при которой местом доступа служит бедренная вена. Окклюдер устанавливается в тоннель овального окна в межпредсердной перегородке (МПП), в редких случаях требуется ее пункция. Возникновение микротравм и асептического воспаления происходит в результате механического воздействия устройства на эндотелий. Кроме того, поверхность окклюдера в силу биофизических свойств вызывает активацию системы свертывания крови с вовлечением клеточного и гуморального звена. С целью снижения вероятности образования микротромбов на устройстве его диски покрывают инертными материалами, такими как оксид титана [1].

Частота возникновения тромбоза окклюдера на текущий момент точно не установлена. Результаты клинических исследований показывают распространенность данного осложнения после эндоваскулярного закрытия ООО в диапазоне от 0,4 до 3%. Предполагается, что такая вариативность зависит от времени наблюдения за состоянием пациентов после манипуляции, типа установленного окклюдера, методов диагностики и возможного отсутствия симптомов тромбоэмболии [2–5].

Вероятность образования тромбов на устройстве считается максимальной в 1-й мес. после установки окклюдера и минимальной после 1 года. Это связано с процессами эндокардиализации, которая в среднем занимает от 5–6 мес. до 1 года, а окончательное прорастание дисков устройства эндокардом может продолжаться до 5 лет. При этом важную роль играют свертывающая и противосвертывающая системы крови. Чрезмерная активность первой системы способна привести к образованию тромбов с их последующим отрывом и окклюзией просвета артерий головного мозга, а второй – к развитию кровотечений [2–4, 6].

Профилактика тромбозов после эндоваскулярного закрытия ООО заключается в назначении двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) с дальнейшим переходом на монотерапию. В настоящее время среди экспертов-кардиологов отсутствует единое мнение по эффективности и безопасности продолжительности профилактики, что вызвано малой доказательной базой¹ [1, 7].

Одной из наиболее распространенных схем является длительная – она предполагает ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела в течение 6 мес., с переходом на монотерапию АСК до 5 лет. Данные рекомендации были сформулированы в Европейском консенсусном документе по ведению пациентов с ООО от 2018 г.² [2]. В некоторых случаях назначается пожизненная антиагрегантная терапия (ААТ), что должно быть обосновано высоким риском тромбоза, возможной связью повторного ишемического инсульта (ИИ) с сопутствующими заболеваниями и низким риском кровотечений [3]. В 2020 г. было опубликовано мнение экспертов

в области эндоваскулярного закрытия ООО J. Tobis, A. Krishnaswamy и D. Thaler, которые обсуждали состояние проблемы малой доказательной базы по достаточной и безопасной длительности ДААТ [8]. Они указывали, что такое состояние проблемы приводит к необходимости для врачей ориентироваться на собственный клинический опыт.

В 2022 г. Американским обществом по кардиоваскулярной ангиографии и вмешательствам (SCAI) были сформулированы новые рекомендации по лечению ООО, где длительность ДААТ составляла 5 мес. Также в данном документе указывается на недостаточное количество клинических исследований, что делает уровень убедительности рекомендаций низким. В результате в ведении пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО, часть специалистов придерживались рекомендаций от 2018 г. с назначением длительной ДААТ. Другие специалисты в своей работе применяли рекомендации от 2022 г. и назначали сокращенную терапию.³

Ранняя отмена ДААТ и монотерапии АСК потенциально способна привести к тромбообразованию на устройстве. Вследствие этого возможно развитие повторных ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) после эндоваскулярного закрытия ООО [9]. Однако последние исследования показывают, что частота АСК-ассоциированных кровотечений может превышать частоту ишемических событий [2, 10]. Авторы высказывают мнение относительно безопасности и эффективности сокращенной схемы ААТ. Так, предлагаются различные варианты длительности приема ДААТ от 1 до 12 мес. без дальнейшей монотерапии АСК или с ее продолжительностью до 8 мес.¹ [4, 11–14]. Таким образом, отсутствие доказательной базы относительно длительности профилактики тромбозов после эндоваскулярного закрытия ООО обуславливает проведение дальнейших клинических исследований на данную тему.

Цель исследования: сравнение эффективности и безопасности сокращенной и длительной ААТ у пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО.

Материал и методы

Представленные данные являются фрагментом клинического исследования, проведенного на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2019 по 2023 г. Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, наличие показаний для эндоваскулярного закрытия ООО и успешное его проведение. Всего в исследование были включены 276 пациентов. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 70 лет, отказ от участия в исследовании и/или проведения эндоваскулярного закрытия ООО, аллергическая реакция и/или непереносимость одного из компонентов ДААТ – АСК или клопидогрела. В общей выборке тромбофилия была выявлена у 30 и противопоказания для

¹ См.: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Федеральные клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. 2022:215.

² См. Европейский меморандум о лечении пациентов с открытым овальным окном: Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Mas J.-L., Meier B., Scacciarella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389–1402.

³ См. рекомендации SCAI по лечению открытого овального окна: Kavinsky C.J., Szerlip M., Goldsweig A.M., Amin Z., Boudoulas K.D., Carroll J.D. et al. SCAI guidelines for the management of patent foramen ovale. *J. Soc. Cardiovasc. Angiogr. Interv.* 2022;1(4):100039.

приема ДААТ – у 7 пациентов. С учетом этого в приведенной части исследования были обработаны данные 239 пациентов.

Выборка включала 140 (58,58%) женщин и 99 (41,42%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 43,00 [35,00; 52,00] года. Индекс массы тела определялся на уровне 24,91 [22,10; 29,24] кг/м². Дислипидемия была выявлена у 54 (22,59%) пациентов, артериальная гипертензия – у 25 (10,46%), атеросклероз сонных артерий – у 16 (6,69%) и сахарный диабет 2-го типа – у 8 (3,35%) пациентов.

Все пациенты прошли стандартное предоперационное обследование, включавшее в том числе клинический анализ крови, трансторакальную эхокардиографию и чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ). Также был выполнен расчет баллов по шкалам RoPE и AF-RoPE, позволяющим установить взаимосвязь участия ОО в развитии ишемических событий. По шкале RoPE медиана составила 7,00 [6,00; 8,00] баллов по выборке, а по шкале AF RoPE 11,00 [9,00; 13,00] баллов, что соответствует высокому риску ОО.

Эндоваскулярное закрытие ОО выполнялось в качестве вторичной профилактики ИИ и ТИА, которые были диагностированы у 173 (72,38%) и 66 (27,62%) пациентов соответственно. Для закрытия ОО были использованы три типа устройств: Figulla Flex II PFO (Occlutech Holding AG, Швейцария), Figulla Flex II UNI (Occlutech Holding AG, Швейцария) и Amplatzer Talisman PFO Occluder (Abbott Medical, США).

После проведения эндоваскулярного закрытия ОО пациентам была назначена ДААТ по двум схемам. Первая, длительная ДААТ, включала прием клопидогрела и АСК в течение 6 мес. с дальнейшим переходом на монотерапию АСК до 5 лет. В данном случае при назначении терапии специалисты руководствовались рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2018 г. После выхода обновленных рекомендаций лечащие врачи кроме указанной выше схемы применяли также сокращенную по длительности ДААТ. Она включала ДААТ (клопидогрел + АСК) с последующим переходом на монотерапию АСК до 6 мес.

Контрольные обследования пациентов после эндоваскулярного закрытия ОО выполнялись через 1, 6 и 12 мес. после оперативного вмешательства. В дальнейшем осуществлялся телефонный контакт с целью выявить вероятные осложнения, наличие кровотечений, тромбозов, развитие повторных ИИ и ТИА, а также установить длительность приема ДААТ.

За период наблюдения часть пациентов самостоятельно прекратили прием лекарственных препаратов. Причины заключались в некомплаентности больных и не были связаны с аллергической реакцией или непереносимостью АСК и клопидогрела. Общая длительность наблюдения за состоянием пациентов составила 38,23 [22,20; 48,67] мес. – минимально 5 и максимально 70 мес. После прекращения приема АСК исследуемые оставались под наблюдением специалиста до 29,72 [15,46; 40,68] мес.

На момент окончания исследования все включенные пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу включены данные 145 (60,70%) пациентов с длительной ДААТ, которые, согласно назначенной схеме, принимали клопидогрел и АСК в течение 6 мес. и АСК до 5 лет. Во второй группе представлены данные 94 (39,30%) пациентов, которым была назначена ДААТ с сокращенной длительностью, а также тех, которые самостоятельно прекратили прием препаратов, не придерживаясь сроков ДААТ в соответствии с первой схемой.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакетов программ SPSS STATISTICA v.26 (IBM, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Проверку распределения количественных показателей на нормальность выполняли по критерию Колмогорова – Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены медианой (*Me*) и межквартильным промежутком [*Q*₁; *Q*₃], *Me* [*Q*₁; *Q*₃]. Категориальные показатели описаны абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах пациентов производили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость межгрупповых различий категориальных показателей оценивали с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Для анализа риска развития кровотечения в течение периода наблюдения и оценки среднего времени до наступления кровотечения использовали кривые Каплана – Мейера. Сравнение кривых в группах осуществляли с помощью лог-рангового критерия Мантеля – Кокса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Сравнение групп пациентов по исходным клинико-анамнестическим характеристикам показало их сопоставимость. Статистически значимые различия по исследуемым признакам выявлены не были, значение $p > 0,05$ регистрировалось для всех показателей (табл. 1).

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Table 1. The baseline clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели	Длительная ДААТ, <i>n</i> = 145	Сокращенная ДААТ, <i>n</i> = 94	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	43,00 [35,00; 50,00]	44,50 [35,00; 57,00]	0,1820
Женщины, <i>n</i> (%)	85 (58,62)	55 (58,51)	0,9865
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	24,80 [22,10; 29,24]	25,75 [22,16; 29,62]	0,7585
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	18 (12,41)	7 (7,45)	0,2203
Дислипидемия, <i>n</i> (%)	34 (23,45)	20 (21,28)	0,6949
Атеросклероз сонных артерий, <i>n</i> (%)	11 (7,59)	5 (5,32)	0,4933
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	4 (2,76)	4 (4,26)	0,5297
Шкала RoPE, баллы, <i>Me</i> [Q25%; Q75%]	7,00 [6,00; 8,00]	7,00 [5,00; 8,00]	0,1421
Шкала AF RoPE, баллы, <i>Me</i> [Q25%; Q75%]	11,00 [9,00; 13,00]	11,00 [9,00; 13,00]	0,6086

Всем пациентам перед эндоваскулярным закрытием ООО была выполнена ЧПЭхоКГ с целью выявления индивидуальных анатомических особенностей сердца. Потенциально на вероятность формирования тромба на устройстве могли повлиять постоянный сброс крови через ООО справа налево, большой размер шунта, аневризма МПП и наличие дополнительных внутрисердечных структур. В данном случае механизм тромбообразования заключался в создании турбулентного тока крови, воздействующего на окклюдер и поврежденный эндокард в области овального окна. По результатам исследования статистически значимых различий между группами не выявлено, при сравнении показателей во всех случаях $p > 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2. Морфофункциональные характеристики структур межпредсердной перегородки

Table 2. Morphofunctional characteristics of the structures of the interatrial septum

Показатели	Длительная ДААТ, $n = 145$	Сокращенная ДААТ, $n = 94$	p
Периодическое шунтирование, n (%)	55 (37,93)	32 (34,04)	0,5417
Постоянное шунтирование, n (%)	90 (62,07)	62 (65,96)	0,5417
Аневризма МПП, n (%)	98 (67,59)	64 (68,09)	0,9357
Длина тоннеля более 12 мм, n (%)	84 (57,93)	61 (64,89)	0,2818
Большой размер шунта по данным пузырьковой пробы (более 20 сигналов), n (%)	103 (71,03)	71 (75,53)	0,4453
Дополнительные структуры не выявлены, n (%)	136 (93,79)	88 (93,62)	0,6972
Сеть Хиари, n (%)	4 (2,76)	4 (4,26)	
Евстахиев клапан, n (%)	5 (3,45)	2 (2,13)	

На основании полученных данных для каждого пациента был определен необходимый размер окклюдера. Были использованы такие устройства как Figulla Flex II PFO, Figulla Flex II UNI и Amplatzer Talisman PFO Occluder. Так как по всем изучаемым параметрам группы оказались сопоставимы, то и частота выбора каждого типа окклюдера также не имела статистически значимых различий, $p = 0,06$ (рис. 1).

По длительности операции, времени воздействия ионизирующего облучения группы были сопоставимы ($p > 0,05$ для всех параметров), таблица 3.

Таблица 3. Интраоперационные характеристики пациентов

Table 3. Intraoperative characteristics of patients

Параметры	Длительная ДААТ, $n = 145$	Сокращенная ДААТ, $n = 94$	p
Длительность операции, мин (Me [Q25%; Q75%])	60,00 [45,00; 75,00]	60,00 [40,00; 70,00]	0,8275
Доза облучения, мЗВ (Me [Q25%; Q75%])	9,40 [6,00; 15,12]	8,41 [4,30; 13,30]	0,0561

Эндоваскулярное закрытие ООО было успешно выполнено у всех пациентов в обеих группах. В группе с длительной ДААТ отмечались следующие интраоперационные осложнения: контакт с митральным клапаном, гемоперикард и дискомфорт за грудиной – каждое у 1 (0,69%) пациента. Также наблюдались наджелудочковая тахикардия в 7 (4,83%) случаях, пристеночный тромбоз вены и пульсирующая гематома – каждое в 2 (1,38%) случаях. В группе с сокращенной длительностью ДААТ были выявлены фибрилляция предсердий во время установки окклюдера, гемоперикард, эпизод неврологической симптоматики в виде выпадения полей зрения, дискомфорт за грудиной, психоэмоциональное возбуждение и артериовенозное соустье – каждое в 1 (1,06%) случае.

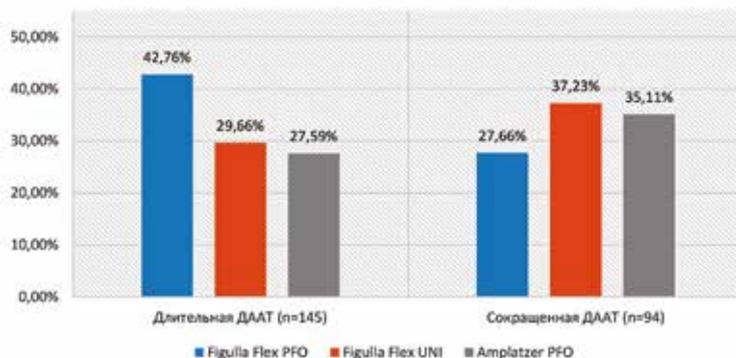


Рис. 1. Распределение установленных окклюдеров
Figure 1. Distribution of installed occluders

Кроме того, у 5 (5,32%) пациентов была зафиксирована наджелудочковая тахикардия.

В послеоперационном периоде в группе с длительной ДААТ у 10 (6,90%) пациентов была установлена имбибиция мягких тканей в месте доступа, у 2 (1,38%) развилось нарушение сердечного ритма по типу наджелудочковых аритмий, у 14 (9,66%) повышение температуры тела выше 37,1 °С, у 5 (3,45%) пациентов присутствовал сброс

крови справа налево через овальное окно по данным контрольного ультразвукового исследования с пузырьковой пробой. За госпитальный период у пациентов из группы с сокращенной ДААТ наблюдались имбибиция мягких тканей в 3 (3,19%) случаях, нарушение сердечного ритма – в 4 (4,26%), повышение температуры тела выше 37,1 °С – в 6 (6,38%), значимый сброс через шунт по результатам пузырьковой пробы – в 3 (3,19%) случаях. При сравнении

всех типов осложнений между группами статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Медиана количества койко-дней в группе с длительной ДААТ составила 6,00 [5,00; 7,00] дней, а в группе с сокращенной длительностью ДААТ – 7,00 [4,00; 8,00] дней, $p = 0,36$. Таким образом, группы пациентов были сопоставимы по всем характеристикам.

После выписки контрольные визиты были установлены через 1, 6 и 12 мес. В некоторых случаях пациенты могли пропустить очередной осмотр, тогда их состояние фиксировалось в ходе телефонного разговора. Также по прошествии 12 мес. с момента выписки с ними поддерживался телефонный контакт с целью выявить возможные осложнения в отдаленном периоде и установить длительность приема ДААТ. Медиана периода наблюдения

для группы с длительной ДААТ составила 38,65 [23,14; 48,43] мес., а для группы с сокращенной длительностью ДААТ – 35,70 [21,43; 51,67] мес., $p = 0,4088$.

Большинство пациентов принимали клопидогрел в течение 6 мес. (рис. 2): 110 (75,86%) – в группе с длительной ДААТ и 74 (78,72%) – в группе с сокращенной длительностью ДААТ. Статистически значимые различия не выявлены, $p = 0,9$.

Пациенты из группы с длительной ДААТ принимали АСК до 60 мес., медиана – 38,65 [23,14; 48,43] мес. В группе с сокращенной длительностью терапии большинство исследуемых прекратили прием препарата в течение 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООС (рис. 3) – в 68 (72,34%) случаях. Таким образом, большая часть пациентов из данной группы завершили ДААТ в течение полугода.

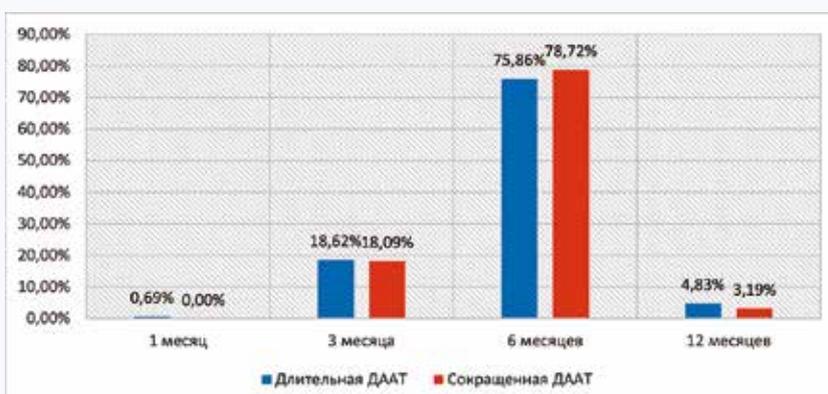


Рис. 2. Длительность приема клопидогрела
Fig. 2. Duration of clopidogrel administration

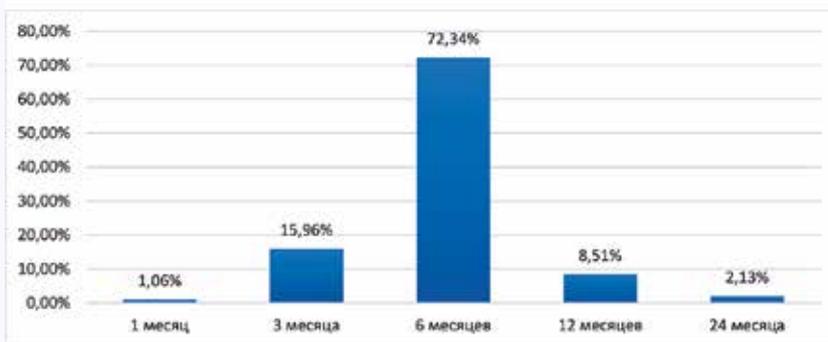


Рис. 3. Длительность приема ацетилсалициловой кислоты в группе сокращенной двойной антиагрегантной терапии
Fig. 3. Duration of acetylsalicylic acid administration in the shortened DAPT group

После прекращения приема АСК и клопидогрела пациенты оставались под наблюдением специалиста на протяжении 1,77 [0,07; 10,23] и 30,23 [16,33; 42,00] мес. по группам соответственно, $p = 0,001$. Большая продолжительность контроля состояния исследуемых после завершения ДААТ из группы с сокращенной длительностью терапии обусловлена необходимостью дальнейшей оценки отдаленных результатов эндоваскулярного закрытия ООС.

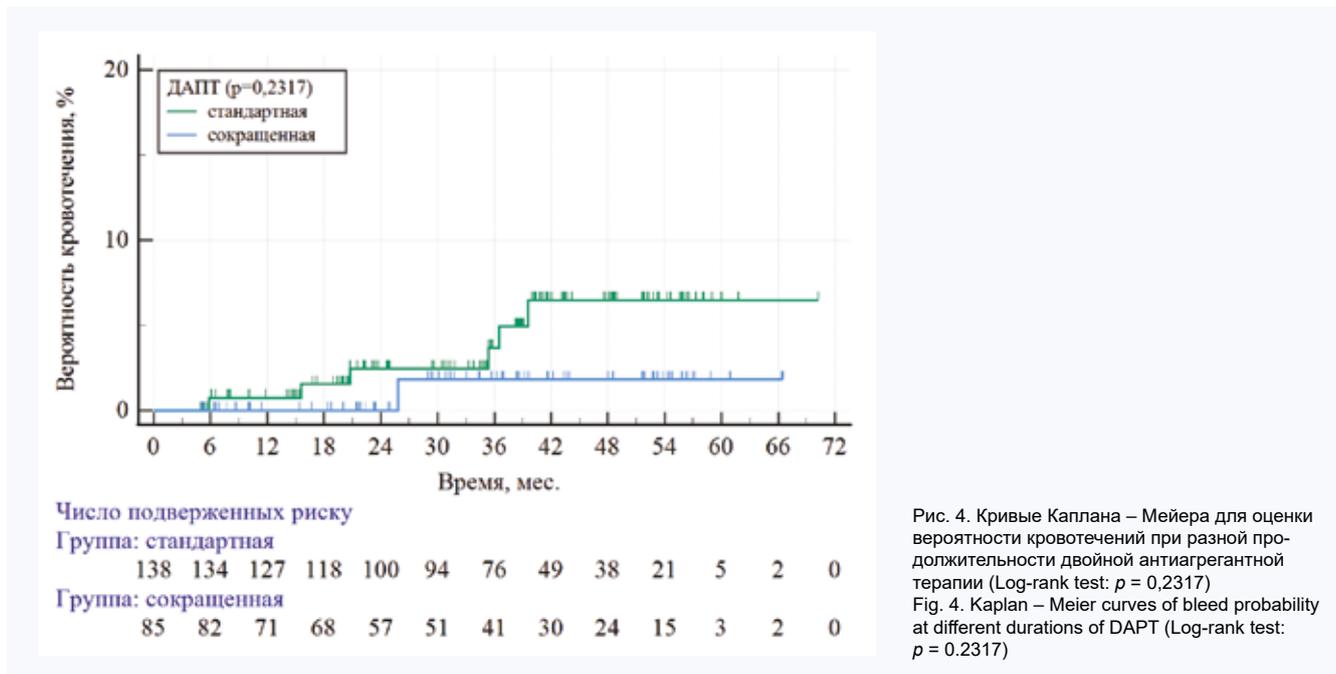
За время наблюдения в группе с длительной ДААТ всего зафиксировано 8 (5,80%) случаев кровотечения и церебральных сосудистых катастроф. Так, были диагностированы любые по величине кровотечения у 6 (4,35%) пациентов, в том числе крупные кровотечения – у 1 (0,72%). Эпизоды ишемии головного мозга наблюдались у 2 (1,45%) пациентов (ИИ – у 1 (0,72%) и ТИА – у 1 (0,72%) пациента).

В группе сокращенной ДААТ у 1 (1,18%) пациента развилось малое кровотечение, у 1 (1,18%) – ИИ. Стати-

стически значимые различия отсутствуют по всем парам признаков ($p > 0,05$ во всех случаях).

На основании полученных данных были построены кривые Каплана – Мейера для оценки вероятности кровотечений в группах с разной продолжительностью ДААТ (рис. 4).

При сопоставлении кривых обращает на себя внимание их расхождение, начиная с 6-го мес., постепенное схождение в период с 27-го по 36-й мес. и последующее расхождение. На основании наблюдения можно сделать вывод о непропорциональности риска развития кровотечения у пациентов двух групп в течение всего периода наблюдения. При данных условиях наблюдения среднее время до наступления кровотечения для пациентов из группы длительной ДААТ составило 67,5 мес., а для сокращенной – 65,8 мес. Медианные значения достигнуты не были, что является следствием низкой частоты событий в обеих группах.



Совокупность полученных в ходе анализа данных позволяет прийти к заключению о наличии некоторой тенденции к более высоким рискам кровотечения в группе длительной ДААТ. Однако отсутствие статистической значимости различий (Log-rank test: $p = 0,2317$), малое количество неблагоприятных событий в обеих группах, а также высокая частота цензурирования наблюдений после 12 мес. не позволяют сделать однозначных выводов об оценке риска кровотечения.

Обсуждение

Данные приведенного клинического исследования демонстрируют отсутствие различий между группами с длительной и сокращенной ДААТ по исходным клиничко-анамнестическим характеристикам, ходу эндоваскулярного закрытия ООС и состоянию пациентов в послеоперационном периоде. Это свидетельствует о минимальном воздействии указанных факторов на полученные результаты.

Статистически значимые различия между группами пациентов по частоте тромботических осложнений, клинически проявляющихся в виде ИИ, ТИА и тромбообразования на имплантированном окклюдере, установлены не были. Кроме отсутствия преимущества длительной ДААТ по сравнению с сокращенной схемой выявлена тенденция к некоторому увеличению риска кровотечений, что должно учитываться при планировании профилактических мероприятий после операции.

Аналогичные данные были показаны в нескольких зарубежных работах. В исследовании длительности ДААТ с включением 259 пациентов, перенесших ИИ и прошедших эндоваскулярное закрытие ООС, установлено, что частота повторных эпизодов ишемии составила 0,2% пациента-год и не зависела от длительности ДААТ. В первую группу вошли 88 пациентов, которые принимали антиагрегантные препараты в течение 6 мес., в среднем 184 ± 27 дней. Вторая группа включала 171 пациента, длительность терапии которых в среднем составила $2\ 628 \pm 1\ 993$ дня. За десятилетний период наблюдения

было зафиксировано 6 повторных ИИ. Статистически значимых различий между группами не зафиксировано, на основании чего авторы сделали вывод о достаточном сроке антиагрегантной терапии в течение 6 мес. В то же время указывается, что пациенты из первой группы были моложе, имели меньше сопутствующих заболеваний и повторных инсультов перед операцией [12].

В другом исследовании с участием 201 пациента после эндоваскулярного закрытия ООС назначался прием клопидогрела до полугода и АСК пожизненно. Длительность наблюдения составил в среднем 12 лет. За этот период у 6 (3,0%) пациентов зарегистрирована ТИА, у 2 (1,0%) – ИИ. Кроме того, у 13 (6,5%) пациентов наблюдалось кровотечение – 4 больших кровоизлияния, одно из которых с летальным исходом. Все пациенты, перенесшие тромботические осложнения и кровотечение, на момент их возникновения принимали ДААТ или монотерапию АСК. От антиагрегантной терапии через 6 [6; 14] мес. по разным причинам отказались 42 (20,9%) человека. Ни у одного из них в среднем за 10 лет наблюдения не выявлено повторной ишемии [11].

Наблюдение 453 пациентов в течение 8 лет показало развитие у них 27 (6,0%) случаев кровотечения, в том числе 6 крупных. При этом нежелательные события наблюдались только у 12 (2,6%), все эпизоды произошли на фоне приема АСК. По различным причинам 82 (18,0%) пациента прекратили прием терапии через 5–34 мес. после эндоваскулярного закрытия ООС, что в среднем составило 7 мес. профилактики. После отмены АСК ни у одного из них не было зафиксировано ИИ или ТИА [10].

Эффективность ДААТ на протяжении 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООС изучалась при участии 217 пациентов. За 580 [170,3; 420] дней наблюдения повторная ишемия головного мозга зарегистрирована у 9 (4,1%) обследованных, из которых 6 эпизодов произошли в течение первого года. При этом в 4 случаях причины не были связаны с тромбозом окклюдера. Кровотечение

зафиксировано у 1 пациента, который на момент его развития принимал ДААТ [5].

Отсутствие разницы между ДААТ и монотерапией АСК в эффективности профилактики тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия ООС продемонстрировано в исследовании с участием 1532 пациентов. На протяжении 3 мес. 599 (39,1%) человек принимали только АСК, 933 (60,9%) – ДААТ. За 5 лет было зарегистрировано 58 нежелательных событий: при распределении по группам – 7,8 и 7,3% соответственно [15].

Аналогичные результаты по частоте развития ИИ и кровотечений получены с включением 157 и 734 пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООС и дефекта МПП. Авторы сделали вывод, что длительность ААТ более 6 мес. не оказывает существенного влияния на снижение частоты ишемических событий, но при этом увеличивает риск развития кровотечений [13, 14].

Крупные клинические исследования, представленные в зарубежной литературе, на тему достаточной и эффективной длительности ДААТ, а также ее превосходства над монотерапией АСК малочисленны. Все это приводит

к отсутствию в клинических рекомендациях четких указаний на срок проведения профилактики после эндоваскулярного закрытия ООС. Следовательно, представляется оптимальным определять продолжительность приема антиагрегантных препаратов индивидуально в каждом случае с учетом рассчитанных рисков тромбообразования и кровотечений.

Представленное клиническое исследование имеет ограничение по объему выборки, поэтому актуально дальнейшее изучение вопроса длительности ДААТ после эндоваскулярного закрытия ООС с включением большего количества пациентов.

Выводы

Назначение ААТ по длительной схеме (клопидогрел и АСК в течение 6 мес. и монотерапия АСК до 5 лет) после эндоваскулярного закрытия ООС сопоставимо по клинической эффективности стратегии сокращенной ДААТ. Вместе с тем наблюдалась некоторая тенденция к повышению риска кровотечений в отдаленном периоде в группе длительной ДААТ ($p > 0,05$).

Литература / References

1. Geisler T., Jorbenadze R., Popov A.F., Mueller K.L., Rath D., Droppa M. et al. Thrombogenicity and antithrombotic strategies in structural heart interventions and nonaortic cardiac device therapy-current evidence and practice. *Thromb. Haemost.* 2019;119(10):1590–1605. DOI: 10.1055/s-0039-1694751.
2. Luca F., Pino P.G., Parrini I., Di Fusco S.A., Ceravolo R., Madeo A. et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: Integrated management. *J. Clin. Med.* 2023;12(5):1952. DOI: 10.3390/jcm12051952.
3. Olasinska-Wisniewska A., Grygier M. Antithrombotic/Antiplatelet treatment in transcatheter structural cardiac interventions-PFO/ASD/LAA occluder and interatrial shunt devices. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:75. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00075.
4. Mitsis A., Kyriakou M., Christodoulou E., Sakellaropoulos S., Avraamides P. Antithrombotic therapy following structural heart disease interventions: current status and future directions. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2024;25(2):60 DOI: 10.31083/j.rcm2502060.
5. Noble S., Bonvini R.F., Rigamonti F., Sztajzel R., Perren F., Meyer P. et al. Percutaneous PFO closure for cryptogenic stroke in the setting of a systematic cardiac and neurological screening and a standardised follow-up protocol. *Open Heart.* 2017;4(1):e000475. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000475.
6. Drakopoulou M., Soulaïdopoulos S., Stathogiannis K., Oikonomou G., Papanikolaou A., Toutouzas K. et al. Antiplatelet and antithrombotic therapy after patent foramen oval and atrial septal defect closure. *Curr. Pharm. Des.* 2020;26(23):2769–2779. DOI: 10.2174/1385272824999200427083838.
7. Turc G., Calvet D., Guerin P., Sroussi M., Chatellier G., Mas J.L. CLOSE Investigators. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: Systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(12):e008356. DOI: 10.1161/JAHA.117.008356.
8. Krishnaswamy A. Post-closure antithrombotic therapy — does it matter? Presented on: June 24, 2020. TVT Connect 2020. URL: <https://www.tctmd.com/news/antithrombotics-after-pfo-closure-much-discuss-little-data-inform> (01.07.2024).
9. Pristipino C., Filice F.B. Long-term benefits and risks in patients after persistent foramen ovale closure: a contemporary approach to guide clinical decision making. *Kardiol. Pol.* 2021;79(3):248–254. DOI: 10.33963/KP.15817.
10. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Cote J.M., Guimaraes L.F.C., Cote M. et al. Impact of discontinuation of antithrombotic therapy following closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *Am. J. Cardiol.* 2019;123(9):1538–1545. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.043.
11. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Cote J.M., Asmarats L., Côté M. et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(3):278–287. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.061.
12. Kefer J., Carbonez K., Pierard S., Mouthuy F.P., Peeters A., Hermans C. et al. Antithrombotic therapy duration after patent foramen ovale closure for stroke prevention: Impact on long-term outcome. *J. Interv. Cardiol.* 2022;2022:6559447. DOI: 10.1155/2022/6559447.
13. Rigatelli G., Zuin M., Dell'Avvocata F., Roncon L., Vassilev D., Nghia N. Light anti-thrombotic regimen for prevention of device thrombosis and/or thrombotic complications after interatrial shunts device-based closure. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;74:42–48. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.010.
14. Srivastava A., Dia A., Mishra S., Blair J.E., Paul J., Smazil J. et al. D-48 optimal duration of dual anti-platelet therapy after percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.* 2022;1(3):100253. DOI: 10.1016/j.jscv.2022.100253.
15. Guedeney P., Farjat-Pasos J.I., Asslo G., Roule V., Beygui F., Hermida A. et al. Impact of the antiplatelet strategy following patent foramen ovale percutaneous closure. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2023;9(7):601–607. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvad023.

Информация о вкладе авторов

Терещенко А.С. – разработка дизайна статьи, написание статьи, подбор и интерпретация источников литературы.

Меркулов Е.В. – разработка дизайна статьи, подбор и интерпретация источников литературы, участвовал в обсуждении содержания статьи.

Information on the author contributions

Tereshchenko A.S. – article design development, article writing, selection and interpretation of literature sources.

Merkulov E.V. – article design development, selection and interpretation of literature sources, participated in the discussion of the article content.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Терещенко Андрей Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0002-4198-0522>.

E-mail: Andrew034@yandex.ru.

Меркулов Евгений Владимирович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0001-8193-8575>.

E-mail: Ev.merkulov@list.ru.

 **Терещенко Андрей Сергеевич**, Andrew034@yandex.ru.

Поступила 23.05.2024;
рецензия получена 25.06.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information about the authors

Andrey S. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov, Moscow, <http://orcid.org/0000-0002-4198-0522>.

E-mail: Andrew034@yandex.ru.

Evgeny V. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov, Moscow, <http://orcid.org/0000-0001-8193-8575>.

E-mail: Ev.merkulov@list.ru.

 **Andrey S. Tereshchenko**, e-mail: Andrew034@yandex.ru.

Received 23.05.2024;
review received 25.06.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65>
УДК 616.126.52-002.17-77:616.126.52-089.844]-079.7

Сравнение результатов неокуспидализации аортального клапана (операция Ozaki) с биопротезированием аортального клапана у пациентов с узким фиброзным кольцом: многоцентровое ретроспективное исследование

Б.К. Кадыралиев¹, В.А. Белов¹, А.В. Марченко¹,
В.Б. Арутюнян¹, И.И. Чернов², Р.Н. Комаров³, Б.М. Тлисов³,
А.Б. Гамзаев⁴, А.П. Семагин⁵, Д.В. Кузнецов⁵,
А.А. Зыбин⁵, Н.В. Кдралиева¹, И.Р. Хайганов⁶,
Н.Э. Рамазанова⁶, С.Т. Энгиниев^{2, 6}

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦССХ им. С.Г. Суханова) Минздрава России (г. Пермь), 614013, Российская Федерация, Пермь, ул. Маршала Жукова, 35

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань (ФЦССХ Минздрава России (г. Астрахань)), 414011, Российская Федерация, Астрахань, ул. Покровская роща, 4

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)), 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

⁴ Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПИМУ Минздрава России), 603005, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

⁵ Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова» Министерства здравоохранения Самарской области (ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова), 443070, Российская Федерация, Самара, ул. Аэродромная, 43

⁶ Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астраханский ГМУ Минздрава России), 414000, Астраханская область, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Аннотация

При операции по замене аортального клапана (АК) у пациентов с узким фиброзным кольцом (ФК) вероятность возникновения несоответствия протез-пациент (НПП) высока. НПП, в свою очередь, значительно влияет на гемодинамические и функциональные возможности АК, заболеваемость и смертность в послеоперационном периоде. «Золотым стандартом» лечения заболеваний АК является протезирование механическим и биологическим протезом, однако существуют и альтернативные методики, такие как неокуспидализация АК по методике S. Ozaki (AVNeo).

Цель исследования: сравнить непосредственные и среднесрочные результаты протезирования АК по методике S. Ozaki (AVNeo) и протезирования АК биологическим протезом у пациентов с узким ФК.

Материал и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование 309 пациентов с узким ФК АК, которые были прооперированы за период с февраля 2010 по декабрь 2021 гг. Критерии включения: протезирование АК, ФК АК ≤ 21 мм, возраст 18 лет и старше. Критерии невключения: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$, повторные вмешательства, минидоступ. 153 пациентам было выполнено протезирование АК по методике S. Ozaki (AVNeo), 156 пациентам протезирование АК с использованием биологических протезов. После проведения псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) были отобраны 92 пациента: 46 пациентов в группе с проведением AVNeo (I группа) и 46 пациентов в группе с использованием биологического протеза (II группа). Первичной конечной точкой являлась госпитальная летальность. В качестве вторичных конечных точек оценивались

Кадыралиев Бакытбек Кайыпбекович, e-mail: kadyraliev.bakytbek@yandex.ru.

послеоперационные осложнения, трансклапанные градиенты и среднесрочные результаты (трехлетняя общая выживаемость и свобода от реоперации на АК).

Результаты. Не было статистически значимой разницы по длительности операции ($275,9 \pm 34,2$ мин в I группе и $285,8 \pm 37$ мин во II группе, $p < 0,4$), искусственного кровообращения (98 мин в I группе и 115 мин во II группе, $p < 0,3$), пережатия аорты (80 мин в I группе и 93 мин во II группе, $p < 0,7$). Госпитальная летальность среди исследуемых больных не различалась и составляла в I группе 2 (4,3%), во II группе – 1 (2,2%), $p = 1,0$. По послеоперационным осложнениям значимых различий не зарегистрировано раневая поверхностная инфекция: 3 (6,5%) в I группе и 1 (2,2%) во II группе, $p = 0,617$, острое повреждение почек: 1 (2,2%) в I группе и 0 во II группе, $p = 1,0$, инсульт: 1 (2,2%) в I группе и 2 (4,3%) во II группе, $p = 1,0$, рестернотомия по поводу кровотечения: 0 в I группе и 2 (4,3%) во II группе, $p = 0,495$. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) не потребовалась ни одному пациенту. Также не было статистически значимой разницы в трехлетней общей выживаемости и свободе от реоперации, в I группе она составила 83%, во II группе – 92,5%, $p = 0,23$; трехлетняя свобода от реоперации – 96,4% в I группе и 97,1% во II группе, $p = 0,27$. Однако пиковые и средние градиенты были статистически меньше после операции AVNeo. Пиковый и средний градиенты после AVNeo составили 12 и 6 мм рт. ст., после протезирования АК биологическим протезом – 32 и 20 мм рт. ст., $p < 0,001$.

Выводы. Не было зарегистрировано статистически значимой разницы по госпитальной летальности, послеоперационным осложнениям и трехлетней выживаемости и реоперации. Показатели пикового и среднего градиентов давления при выписке статистически значимо различались в пользу группы пациентов с проведением AVNeo.

Ключевые слова:	аортальный стеноз; узкое фиброзное кольцо; операция Озаки; некуспидализация аортального клапана; биопротезирование аортального клапана; несоответствие протез-пациент.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Для цитирования:	Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Марченко А.В., Арутюнян В.Б., Чернов И.И., Комаров Р.Н., Тлисов Б.М., Гамзаев А.Б., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Зыбин А.А., Кдралиева Н.В., Хайганов И.Р., Рамазанова Н.Э., С.Т. Энгиноев. Сравнение результатов некуспидализации аортального клапана (операция Ozaki) с биопротезированием аортального клапана у пациентов с узким фиброзным кольцом: многоцентровое ретроспективное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):56–65. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65 .

Comparison of the results of aortic valve neocuspidalization (Ozaki procedure) with aortic valve bioprosthetics in patients with a narrow aortic annulus: a multicenter retrospective study

Bakytbek K. Kadyraliev¹, Vyacheslav A. Belov¹, Andrey V. Marchenko¹, Vagram B. Arutyunyan¹, Igor I. Chernov², Roman N. Komarov³, Boris M. Tliso³, Alishir B. Gamzaev⁴, Andrey P. Semagin⁵, Dmitry V. Kuznetsov⁵, Alexander Zybin⁵, Nurslu V. Kdralieva¹, Idar R. Khayganov⁶, Nargiz E. Ramazanova⁶, Soslan T. Enginoev^{2, 6}

¹ S.G. Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, 35, Marshala Zhukova str., Perm, 614013, Russian Federation

² Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4, Pokrovskaya roshcha str., Astrakhan, 414011, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2-4, Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

⁴ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health, 10/1, Minina i Pozharskogo squ., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

⁵ GBUZ "Samara regional clinical cardiology dispensary",

43, Aerodromnaya str., Samara, 443070, Russian Federation

⁶ Astrakhan State Medical University,
121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

Abstract

In aortic valve (AV) replacement surgery in patients with a narrow annulus fibrosus (AF), the likelihood of prosthesis-patient mismatch (PPM) is high. PPM, in turn, significantly affects the hemodynamic and functional capabilities of AV, morbidity and mortality in the postoperative period. The “gold standard” for the treatment of AV diseases is prosthetics with mechanical and biological prostheses. However, there are alternative methods, such as neocuspidalization of AV according to the S. Ozaki (AVNeo) method.

Aim: To compare the immediate and medium-term results of AV prosthetics using the S. Ozaki (AVNeo) technique and AV prosthetics with a biological prosthesis in patients with a small aortic annulus.

Material and Methods: A retrospective multicenter study of 309 patients with a narrow fibrous ring of the aortic valve (FR AV) who underwent surgery between February 2010 and December 2021 was conducted. Inclusion criteria: prosthetics of AV, FR AV = 21 mm, age 18 years and older. Exclusion criteria: left ventricle ejection fraction $\leq 40\%$, repeated interventions, mini-stop. 153 patients underwent Aveo and 156 patients underwent AV prosthetics using biological prostheses. After “pseudorandomization” (propensity score matching), 92 patients were selected: 46 patients in the AVNeo group and 46 patients in the biological prosthesis group. The primary endpoint was hospital mortality. Postoperative complications, transvalvular gradients, and medium-term outcomes (three-year overall survival and freedom from surgery on AV) were evaluated as secondary endpoints.

Results. There was no statistically significant difference in the duration of surgery (275.9 ± 34.2 min in the AVNeo group and 285.8 ± 37 min in the bioprosthesis group, $p < 0.4$), artificial circulation (98 min in the AVNeo group and 115 min in the bioprosthesis group, $p < 0.3$), aortic compression (80 min in the AVNeo group and 93 min in the bioprosthesis group, $p < 0.7$). Hospital mortality among the studied patients did not differ: in the AVNeo group – 2 (4.3%) and 1 (2.2%) in the bioprosthesis group, $p = 1.0$. There were no significant differences in postoperative complications: wound surface infection (3 (6.5%) in the AVNeo group and 1 (2.2%) in the bioprosthesis group, $p = 0.617$), acute kidney injury (1 (2.2%) in the AVNeo group and 0 in the bioprosthesis group, $p = 1.0$), stroke (1 (2.2%) in the AVNeo group and 2 (4.3%) in the bioprosthesis group, $p = 1.0$), resternotomy for bleeding (0 in the AVNeo group and 2 (4.3%) in the bioprosthesis group, $p = 0.495$). Permanent pacemaker implantation was not required by any patient. There was also no statistically significant difference in the three-year overall survival and re-operation, in the AVNeo group it was 83% and 92.5% in the bioprosthesis group, $p = 0.23$; three-year freedom from re-operation was 96.4% in the AVNeo group and 97.1% in the bioprosthesis group, $p = 0.27$. However, peak and average gradients were statistically less after AVNeo surgery. The peak and average gradients after AVNeo were 12 and 6 mmHg, after prosthetics 32 and 20 mmHg, $p < 0.001$.

Conclusions: There was no statistically significant difference in hospital mortality, postoperative complications, and three-year survival and re-operation. The values of the peak and average pressure gradient at discharge differed statistically significantly in favor of the AVNeo group.

Keywords: aortic stenosis; small aortic annulus; Ozaki operation; aortic valve neocuspidalization; aortic valve bioprosthesis; prosthesis-patient mismatch.

Funding: the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

For citation: Kadyraliev B.K., Belov V.A., Marchenko A.V., Arutyunyan V.B., Chernov I.I., Komarov R.N., Tliso V.M., Gamzaev A.B., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Zybin A., Kdraliova N.V., Khayganov I.R., Ramazanova N.E., Enginiov S.T. Comparison of the results of aortic valve neocuspidalization (Ozaki procedure) with aortic valve bioprosthesis in patients with a narrow aortic annulus: a multicenter retrospective study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):56–65. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65>.

Введение

У пациентов с тяжелым поражением аортального клапана (АК) наилучшим методом лечения является его протезирование [1]. По данным клинических рекомендаций, протезирование АК биологическим протезом показано у пациентов в возрасте 65 лет и старше [1]. Частота развития несоответствия пациент-протез (НПП) варьируется от 20 до 70% [2–4]. Узкое фиброзное кольцо (ФК) часто определяют как кольцо, в которое не помещается протез размером > 21 мм [5]. Узкое ФК является главным предиктором развития неоптимальной клапанной

гемодинамики с развитием НПП [6]. НПП связано с увеличением периоперационной и общей летальности, а также с неврологическими осложнениями в послеоперационном периоде [7]. Определенные методики, такие как операция Росса, имплантация аортального гомографта, расширение корня аорты и неokuspidализация АК по методике S. Ozaki (AVNeo) могут уменьшить риски развития НПП.

Операция AVNeo хорошо себя зарекомендовала при узком ФК [8]. Однако в доступной литературе нет информации о сравнении AVNeo с биопротезированием у пациентов с узким ФК АК.

Цель настоящего исследования: сравнение этих двух методик.

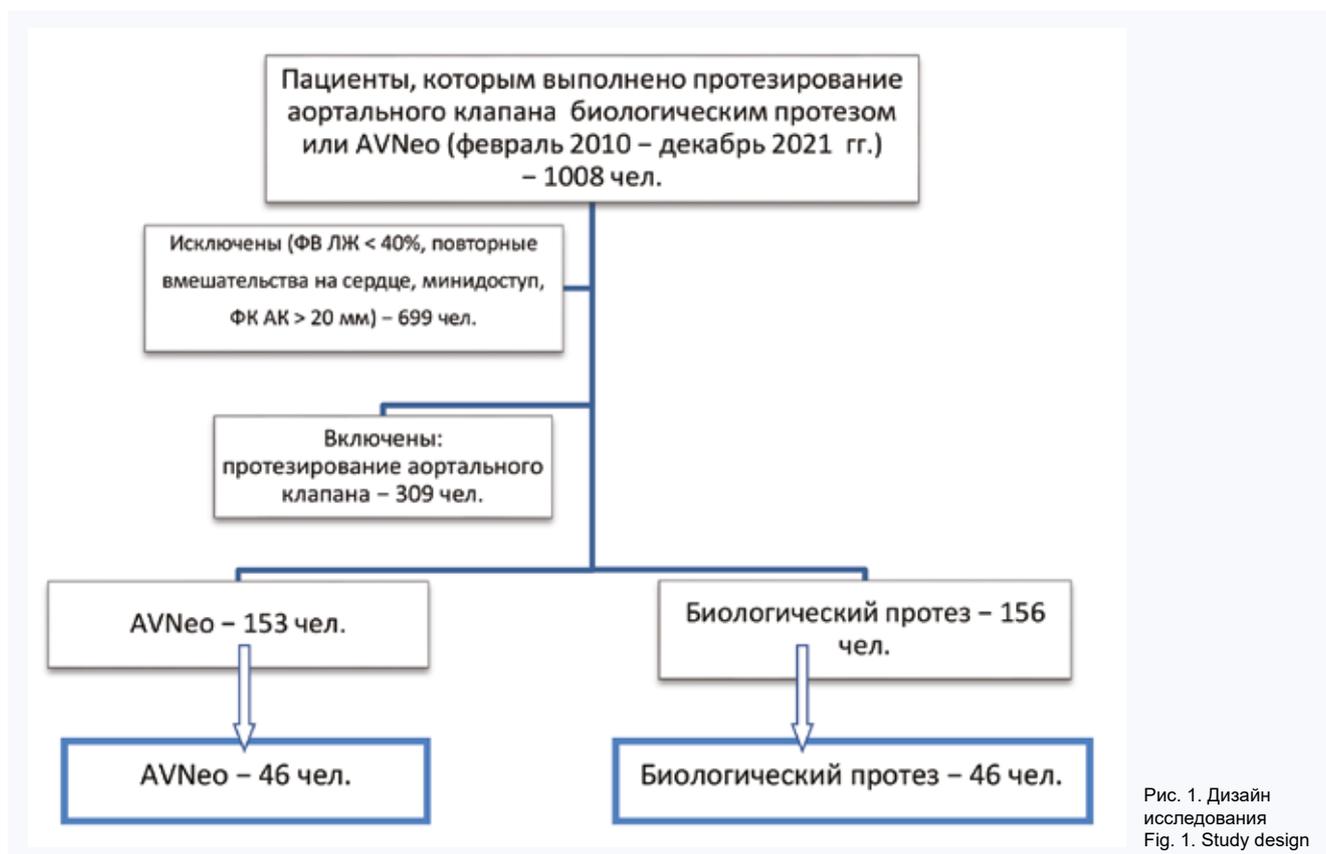
Материал и методы

В ретроспективный анализ включены 1 008 пациентов, которым было выполнено протезирование АК по методике S. Ozaki (AVNeo) или протезирование АК биологическим протезом. Некуспидализация АК по методике S. Ozaki была проведена пациентам в пяти центрах России (Пермь, Москва, Самара, Астрахань, Нижний Новгород), а биопротезами АК в двух центрах (Пермь, Астрахань).

Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше, протезирование АК AVNeo или биопротезом. Критерии исключения: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%, повторные вмешательства на сердце, минидоступ, ФК АК > 21 мм. Всем больным на догоспитальном этапе проведены: трансторакальная эхокардиография, пациентам старше 35 лет коронарография. Интраоперационно выполнялась чреспищеводная эхокардиография. После учета критериев включения и исключения были отобраны 309 пациентов, которые в зависимости от вида вмешательства были разделены на группы пациентов, которым была выполнена AVNeo ($n = 153$), и пациентов,

которым было проведено протезирование АК биопротезом ($n = 156$). Вследствие значимых различий по клинико-демографическим параметрам была выполнена псевдорандомизация (propensity score matching, PSM) 1 : 1, в результате которой были сформированы две группы по 46 пациентов в каждой: I группу составили пациенты, которым была выполнена операция AVNeo ($n = 46$), II группу ($n = 46$) – пациенты, которым было проведено протезирование АК биопротезом.

Информация по отдаленным результатам была получена из историй болезни, путем телефонного опроса больных или их родственников, почтовой переписки и приглашения пациентов в клинику. После выписки из стационара эхокардиография выполнялась по месту жительства или в клинике, где оперировался больной. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Медиана возраста в I группе – 66 (64–71) лет, во II группе – 67 (63–72) лет, $p = 0,56$. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA в I группе зарегистрирована у 24 (52,2%), во II группе – у 26 (56,5%) пациентов, нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий (ФП) встречалось одинаково часто в обеих группах (21,7 против 23,9%, $p = 0,8$).



Конечные точки

Первичной конечной точкой была госпитальная летальность. В качестве вторичных конечных точек оценивались следующие показатели: длительность операции, искусственного кровообращения (ИК), пережатия аорты, период госпитализации в клинике, послеоперационные

осложнения (инсульт, стерильная инфекция, острое повреждение почек (ОПП), нарушение проводимости ритма, потребовавшее имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), повторная операция по поводу кровотечения), пиковый и средний градиенты давления на АК после операции, среднесрочные результаты (трехлетняя общая выживаемость и свобода от реоперации на АК).

Статистический анализ

Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 26 (Chicago, IL, USA). Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса до проведения псевдорандомизации (propensity score matching, PSM), критерия Шапиро – Уилка после проведения PSM. Нормально распределенные количественные признаки описывали средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и интерквартильным диапазоном, $Me [Q_1-Q_3]$. Категориальные показатели в независимых группах сравнивали при помощи χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные показатели в независимых группах оценивали по критерию Стьюдента или по критерию Манна – Уитни. С целью обеспечения максимальной

сопоставимости групп и минимизации смещения результатов их сравнения выполняли PSM пациентов в группах по следующим 12 конфаундерам: возраст, пол, сахарный диабет (СД), ФП, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН III–IV функционального класса по NYHA, ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, диаметр ФК АК, инфекционный эндокардит, двухстворчатый АК, комбинированные вмешательства на сердце. Был проведен анализ выживаемости для клинических конечных точек (летальный исход и реоперации на АК), построены кривые Каплана – Мейера для обеих групп пациентов. Послеоперационную летальность и частоту реопераций в группах сравнивали с помощью лог-рангового критерия.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Результаты

Общая характеристика включенных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. General characteristics of involved patients

Показатели	Все пациенты			Пациенты после проведения псевдорандомизации		
	AVNeo (n = 153)	Биопротезы (n = 156)	p-value	AVNeo (n = 46)	Биопротезы (n = 46)	p-value
Возраст, лет, $Me [Q_1-Q_3]$	66 (62–71)	69 (65–73)	< 0,001	66 (64–71)	67 (63–72)	0,565
ИМТ, кг/м ² , ($Me [Q_1-Q_3]$)	29 (27–33)	30 (27–33)	0,766	–	–	–
NYHA 3–4 ФК, n (%)	66 (43,1)	91 (58,3)	0,008	24 (52,2)	26 (56,5)	0,675
Сопутствующая патология, n (%)						
ИБС	64 (41,8)	76 (48,7)	0,224	21 (45,7)	19 (41,3)	0,674
Ранее перенесенный ИМ	21 (13,7)	19 (12,2)	0,686	5 (10,9)	8 (17,4)	0,3
ЧКВ в анамнезе	10 (6,5)	6 (3,8)	0,316	2 (4,3)	4 (8,7)	0,4
Диабет	34 (22,2)	29 (18,6)	0,428	8 (17,4)	6 (13)	0,773
ФП	30 (19,6)	34 (2,8)	0,635	10 (21,7)	11 (23,9)	0,804
Показания к операции, n (%)						
ИЭ	4 (2,6)	1 (0,6)	0,211	1 (2,2)	1 (2,2)	1,0
Эхокардиографические параметры до операции						
ФВ ЛЖ, %, ($Me [Q_1-Q_3]$)	60 (56–65)	58 (51–61)	< 0,001	59 (56–64)	60 (55–65)	0,318
СДЛА, мм рт. ст., ($Me [Q_1-Q_3]$)	30 (25–37)	34 (28–44)	< 0,001	33 ± 9	33 ± 10	0,682
Диаметр ФК АК, мм, ($Me [Q_1-Q_3]$)	20 (19–21)	21 (21–21)	< 0,001	20 (20–21)	21 (20–21)	0,096
Двухстворчатый АК, n (%)	41 (26,8)	17 (10,9)	< 0,001	5 (10,9)	8 (17,4)	0,551

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ИЭ – инфекционный эндокардит, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – фиброзное кольцо, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКС – электрокардиостимулятор, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, NYHA – New York Heart Association.

Комбинированные вмешательства выполнялись с одинаковой частотой в обеих группах: в I группе в 16 (34,8%), во II группе – в 17 (37%) случаях, $p = 0,828$ (табл. 2). Не было статистически значимой разницы ни в дли-

тельности операции ($275,9 \pm 34,2$ против $285,8 \pm 37,0$ мин, $p = 0,4$), ни в длительности ИК (98 (89–139) против 115 (100–125) мин, $p = 0,3$), ни в длительности ишемии миокарда (80 (64–110) против 93 (84–100) мин, $p = 0,7$) (см. табл. 2).

Таблица 2. Операционные показатели
Table 2. Operative variables

Показатели	Все пациенты			Пациенты после проведения псевдорандомизации		
	AVNeo (n = 153)	Биопротезы (n = 156)	p-value	AVNeo (n = 46)	Биопротезы (n = 46)	p-value
Время операции, мин ($Me [Q_1-Q_3]$)	230 (199–266)	172 (150–210)	< 0,001	275,9 ± 34,2	285,8 ± 37,0	0,4
Время ИК, мин ($Me [Q_1-Q_3]$)	108 (93–122)	83 (69–106)	< 0,001	98 (89–139)	115 (100–125)	0,3
Время зажима, мин ($Me [Q_1-Q_3]$)	85 (73–98)	61 (52–76)	< 0,001	80 (64–110)	93 (84–100)	0,7
Изолированное вмешательство на АК, n (%)	92 (60,1)	100 (64,1)	0,472	30 (65,2)	29 (63)	0,828

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели	Все пациенты			Пациенты после проведения псевдорандомизации		
	AVNeo (n = 153)	Биопротезы (n = 156)	p-value	AVNeo (n = 46)	Биопротезы (n = 46)	p-value
Комбинированные вмешательства, n (%)	61 (39,9)	56 (35,9)	0,472	16 (34,8)	17 (37)	0,828
КШ, n (%)	41 (26,8)	38 (24,4)	0,623	12 (26,1)	10 (21,7)	0,625
Протезирование восходящего отдела аорты, n (%)	13 (8,5)	5 (3,2)	0,054	2 (4,3)	4 (8,7)	0,677
Хирургия МК, n (%)	6 (3,9)	4 (2,6)	0,539	2 (4,3)	1 (2,2)	1,0
Абляция предсердий + Закрытие ушка ЛП, n (%)	3 (2,0)	6 (3,8)	0,502	2 (4,3)	4 (8,7)	0,677

Примечание: АК – аортальный клапан, КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан.

Госпитальная летальность среди исследуемых больных не различалась: в I группе – 2 (4,3%), во II группе – 1 (2,2%) пациент, $p = 1,0$. По послеоперационным осложнениям значимых различий также не зарегистрировано: поверхностная раневая инфекция: в I группе – 3 (6,5%), во II группе – 1 (2,2%), $p = 0,617$, острое повреждение по-

чек: в I группе – 1 (2,2%), во II группе – 0 (0%), $p = 1,0$, инсульт: в I группе – 1 (2,2%), во II группе – 2 (4,3%), $p = 1,0$, рестернотомия по поводу кровотечения: в I группе – 0 (%), во II группе – 2 (4,3%), $p = 0,495$). Имплантация постоянного ЭКС не потребовалась ни одному пациенту в обеих группах (табл. 3).

Таблица 3. Постоперационные показатели

Table 3. Postoperative variables

Показатели	Все пациенты			Пациенты после проведения псевдорандомизации		
	AVNeo (n = 153)	Биопротезы (n = 156)	p-value	AVNeo (n = 46)	Биопротезы (n = 46)	p-value
Госпитальная летальность, n (%)	2 (1,3)	5 (3,2)	0,448	2 (4,3)	1 (2,2)	1,0
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	0	4 (2,6)	0,123	0	2 (4,3)	0,495
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	1 (0,7)	4 (2,6)	0,371	0	0	–
Инсульт, n (%)	1 (0,7)	6 (3,8)	0,121	1 (2,2)	2 (4,3)	1,0
ОПП, n (%)	1 (0,7)	2 (1,3)	1,0	1 (2,2)	0	1,0
Поверхностная раневая инфекция, n (%)	7 (4,6)	1 (0,6)	0,035	3 (6,5)	1 (2,2)	0,617
Длительность госпитализации, дни, (Me [Q ₁ –Q ₃])	14 (12–18)	14 (13–19)	0,236	14 (11–16)	14 (12–18)	0,205

Примечание: ОПП – острое почечное повреждение, ЭКС – электрокардиостимулятор.

Пиковый и средний градиенты давления на АК после операции были статистически значимо больше во II груп-

пе пациентов по сравнению с I группой (32 против 12 мм рт. ст. и 20 против 6 мм рт. ст., $p < 0,001$) (табл. 4).

Таблица 4. Постоперационные эхокардиографические параметры

Table 4. Postoperative echocardiographic parameters

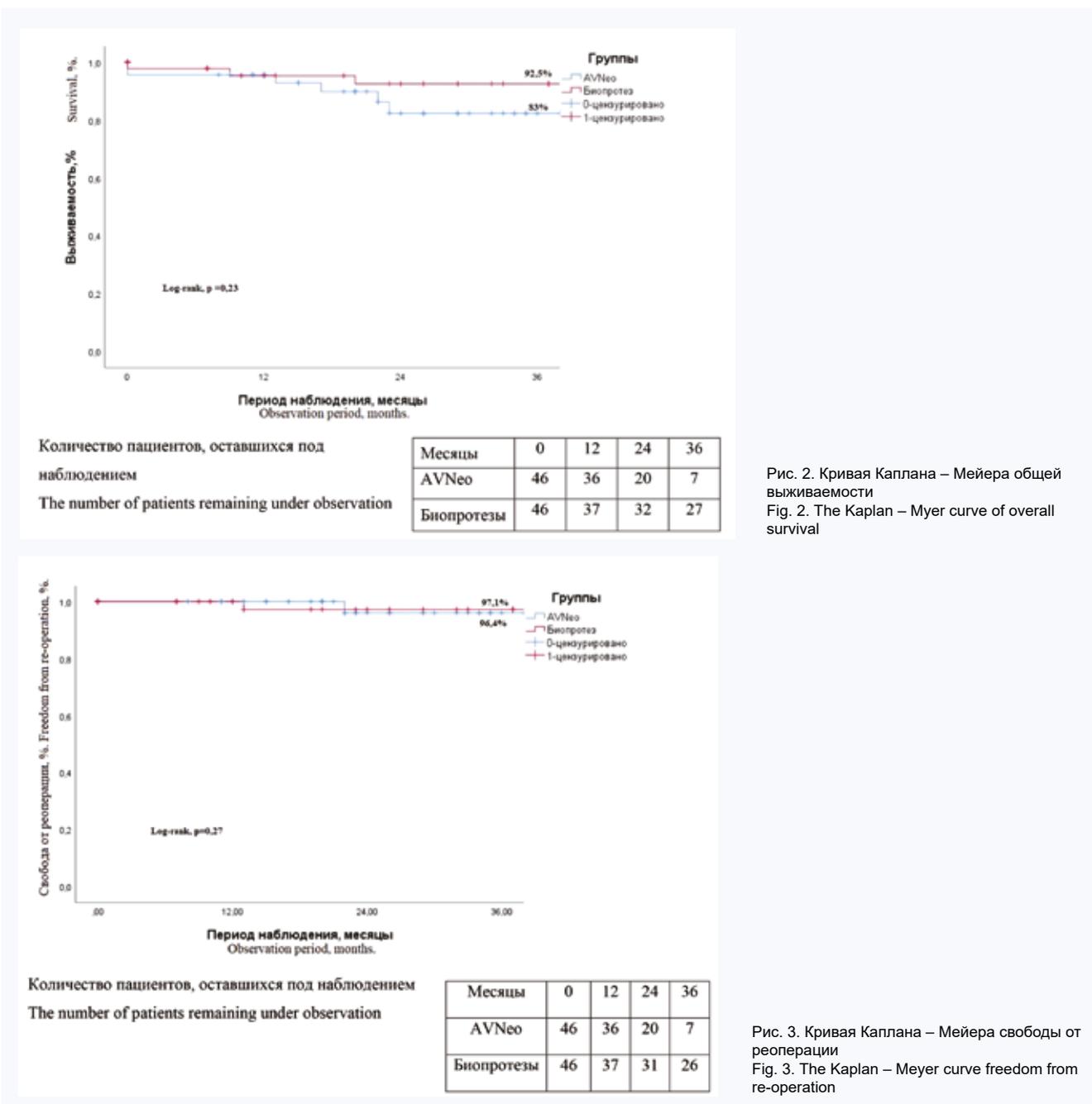
Показатели	Все пациенты			Пациенты после проведения псевдорандомизации		
	AVNeo (n = 153)	Биопротезы (n = 156)	p-value	AVNeo (n = 46)	Биопротезы (n = 46)	p-value
Пиковый градиент давления на АК, мм рт. ст., (Me [Q ₁ –Q ₃])	12 (9–16)	29 (22–39)	< 0,001	12 (9–16)	32 (23–43)	< 0,001
Средний градиент давления на АК, мм рт. ст., (Me [Q ₁ –Q ₃])	6 (4–8)	16 (12–21)	< 0,001	6 (4–8)	20 (15–2)	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, (Me [Q ₁ –Q ₃])	58 (54–65)	55 (52–60)	0,001	56 (54–60)	56 (52–60)	0,476

Примечание: АК – аортальный клапан, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Период наблюдения

Трехлетняя общая выживаемость составила 83% в группе с проведением операции AVNeo и 92,5% в группе

пациентов с применением биопротезов, $p = 0,23$ (рис. 2); трехлетняя свобода от реоперации – 96,4 и 97,1% соответственно, $p = 0,27$ (рис. 3).



Обсуждение

Проблема узкого ФК АК остается на сегодняшний день актуальной темой в кардиохирургии. Многие годы хирурги использовали методы расширения корня аорты с последующим протезированием АК протезом большего размера, но данные методы чреваты рядом осложнений. Исследование А.М. Караськова и его коллег доказывает, что интраоперационно возможно развитие кровотечения, диссекции стенки аорты в проекции устья левой коронарной артерии, периоперационного инфаркта миокарда. В раннем послеоперационном периоде выявлено нарушение ритма сердца, кровотечение и неврологические осложнения [9].

Создание бескаркасных биопротезов стало краеугольным камнем в данном вопросе. По мнению некото-

рых исследователей, они обеспечивают более физиологичный характер трансклапанного кровотока и отличную гемодинамику [10]. Т. Murashita сравнил эффективность бескаркасных биопротезов Freestyle (Medtronic) и каркасных Mosaic (Medtronic). Существенных различий выявлено не было, но была отмечена эффективность бескаркасных биопротезов при узком ФК АК [11]. Однако сложность имплантации бескаркасных протезов увеличивает время зажима во время операции, что повышает риск развития осложнений. С.В. Бабенко и соавт. пришли к выводу, что использование бескаркасных протезов у пожилых людей не оправдано, поскольку в отдаленном периоде у ряда пациентов развивается значимая аортальная регургитация, которая требует повторного вмешательства [12].

Среди менее инвазивных методов лечения патологии АК при узком ФК различают протезирование АК каркасным протезом малого диаметра и операцию Озаки. J.M. Arribas-Leal сравнивал данные протезирования каркасных протезов The Edwards Intuity диаметром 19–21 мм и диаметром > 21 мм. В результате сравнения подтверждена хорошая клиническая эффективность протеза малого диаметра [13]. Б.Н. Козлов в ходе анализа продемонстрировал, что каркасные биопротезы ЮниЛайн адекватно корригировали внутрисердечную гемодинамику, градиенты были сопоставимы с зарубежными каркасными биопротезами, а свобода от реоперации в течение 5 лет составила 100% [14]. M. Wilbring и соавт. указали в своей работе, что каркасный протез Mitroflow диаметром 19–21 мм позволяет избежать НПП и обеспечивает прекрасную гемодинамику, однако в группе пациентов имеется высокая отдаленная летальность, но автор связывает ее с некардиальными причинами [15].

H. Saisho и соавт. при сравнении результатов протезирования АК и операции Озаки пришли к выводу, что клапан Озаки гидродинамически имеет лучшие показатели и сопоставим с нативным АК. По их мнению, такие характеристики клапана Озаки способствуют его долговечности [16]. В работе Sh. Unai показано, что при операции Озаки чаще развивается аортальная недостаточность, чем при протезировании АК биопротезами, однако трансклапанные градиенты значительно ниже при операции Озаки [17]. Те же результаты получил в своем исследовании Е.В. Россейкин: сравнивая результаты операции Озаки и протезирования АК биологическими протезами Medtronic HANCOCK® II T505 CINCH® II и Carpentier – Edwards PERIMOUNT, он пришел к выводу, что эхокардиографическая картина в послеоперационном периоде в группе при операции Озаки выглядит результативно [18]. Проведенный анализ не показал значимой разницы при достижении первичной и вторичной конечных точек. Немаловажным фактором для выживаемости в отдален-

ном периоде является разница по трансклапанным градиентам, согласно данным эхокардиографии. H.A. Vohra и соавт. продемонстрировали, что более высокий градиент после протезирования АК связан с меньшей свободой от повторного вмешательства на клапане, особенно у молодых пациентов [19]. По нашим данным, трансклапанный градиент давления был статистически значимо меньше при операции AVNeo, чем после протезирования биологическим протезом. Однако это не повлияло на свободу от повторных вмешательств и отдаленную выживаемость.

Новизна и недостатки

В настоящее время данный анализ является первым исследованием, которое сравнивает операцию AVNeo и биопротезирование АК у пациентов с узким ФК АК. Актуальность заключается в том, что правильный подход к данной проблеме помогает избежать такую серьезную проблему, как НПП. Тем не менее у исследования имеются и недостатки, а именно ретроспективный анализ малой группы больных после проведения псевдорандомизации. Также следует отметить, что в группу с применением биологических протезов были включены пациенты из двух центров, а в группу с проведением операции AVNeo из пяти центров.

Выводы

Не было статистически значимой разницы в госпитальной летальности, послеоперационных осложнениях, трехлетней выживаемости и свободы от реоперации между группами, однако трансклапанные градиенты были статистически значимо меньше в группе пациентов, которым проводилась операция AVNeo. Тем не менее, для определения преимущества того или иного подхода необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований и более длительное наблюдение за этими группами пациентов.

Литература / References

- Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2022;43:561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.
- Pibarot P., Honos G.N., Durand L.G., Dumesnil J.G. The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can. J. Cardiol.* 1996;12:379–387.
- Pibarot P., Dumesnil J.G. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36:1131–1141. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00859-7.
- Botzenhardt F., Eichinger W.B., Guenzinger R., Bleiziffer S., Wagner I., Bauernschmitt R. et al. Hemodynamic performance and incidence of patient-prosthesis mismatch of the complete supraannular perimount magna bioprosthesis in the aortic position. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005;53:226–230. DOI: 10.1055/s-2005-837678.
- Wilbring M., Alexiou K., Schumann E., Matschke K., Tugtekin S.M. Isolated aortic valve replacement in patients with small aortic annulus—a high-risk group on long-term follow-up. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;61:379–385. DOI: 10.1055/s-0032-1331577.
- Lee C.W., Sung S.H. The lower, the better? Think beyond the gradient after transcatheter aortic valve replacement for small annulus. *Korean Circ. J.* 2021;51:232–234. DOI: 10.4070/kcj.2020.0547.
- Dayan V., Vignolo G., Soca G., Paganini J.J., Brusich D., Pibarot P. Predictors and outcomes of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:924–933. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.10.026.
- Sá M.P., Chernov I., Marchenko A., Chagyan V., Komarov R., Askadinov M. et al. Aortic valve neocuspidization (Ozaki Procedure) in patients with small aortic annulus (≤ 21 mm): A multicenter study. *Struct. Hear.* 2020;4(1). DOI: 10.1080/24748706.2020.1792595.
- Караськов А.М., Горбатьх Ю.Н., Синельников Ю.С., Железнев С.И., Стенин В.Г., Архипов А.Н. и др. Реконструктивная хирургия корня аорты. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2007;7(2).
- Karaskov A.M., Gorbatykh Yu.N., Sinelnikov Yu.S., Zheleznev S.I., Stenin V.G., Arkhipov A.N. et al. Reconstructive surgery of the aortic root. *Far Eastern Medical Journal.* 2007;7(2).
- Freitas-Ferraz A.B., Tirado-Conte G., Dagenais F., Ruel M., Al-Atassi T., Dumont E. et al. Aortic stenosis and small aortic annulus. *Circulation.* 2019;139(23):2685–2702. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038408.
- Murashita T., Okada Y., Kanemitsu H., Fukunaga N., Konishi Y., Nakamura K., Koyama T. Efficacy of stentless aortic bioprosthesis implantation for aortic stenosis with small aortic annulus. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;63:446–451. DOI: 10.1055/s-0034-1389106.
- Бабенко С.И., Муратов Р.М., Соболева Н.Н., Титов Д.А., Бакулева Н.П., Федосейкина М.И. Отдаленные результаты протезирования аортального клапана ксеноперикардальным бескаркасным протезом "БиоЛАБ КБ/А". *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(12):3966.
- Babenko S.I., Muratov R.M., Soboleva N.N., Titov D.A., Bakuleva N.P., Fedoseikina M.I. Long-term results of prosthetics of the aortic valve with xenopericardial frameless prosthesis "BioLAB KB/A". *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3966. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3966.
- Arribas-Leal J.M., Rivera-Caravaca J.M., Aranda-Domene R., Moreno-Moreno J.A., Espinosa-Garcia D., Jimenez-Aceituna A. et al. Mid-term outcomes of rapid deployment aortic prostheses in patients with small aortic annulus. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2021;33(5):695–701. DOI: 10.1093/icvts/ivab175.

14. Козлов Б.Н., Петлин К.А., Пряхин А.С., Середкина Е.Б., Панфилов Д.С., Шипулин В.М. Непосредственные и отдаленные результаты применения биопротезов «Юнилайн» в аортальной позиции. *Клин. и эксперимент. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2017;(4):37–42. Kozlov B.N., Petlin K.A., Pryakhin A.S., Seredkina E.B., Panfilov D.S., Shipulin V.M. Immediate and long-term results of using UniLine bio-prostheses in the aortic position. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2017;5(4):37–42.
15. Wilbring M., Alexiou K., Schumann E., Matschke K., Tugtekin S.M. Isolated aortic valve replacement in patients with small aortic annulus-a high-risk group on long-term follow-up. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;61:379–385. DOI: 10.1055/s-0032-1331577.
16. Saisho H., Scharfshwerdt M., Schaller T., Sadat N., Aboud A., Ensminger S. et al. *Ex vivo* evaluation of the Ozaki procedure in comparison with the native aortic valve and prosthetic valves. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2022;35(3):ivac199. DOI: 10.1093/icvts/ivac199.
17. Unai S., Ozaki S., Johnston D.R., Saito T., Rajeswaran J., Svensson L.G. et al. Aortic valve reconstruction with autologous pericardium versus a bioprosthesis: The Ozaki procedure in perspective. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(2):e027391. DOI: 10.1161/JAHA.122.027391.
18. Россейкин Е.В., Базылев В.В., Батраков П.А., Карнахин В.А., Расторгуев А.А. Непосредственные результаты протезирования створок аортального клапана аутоперикардом по методике Ozaki. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(3):26–30. Rosseikin E.V., Bazylev V.V., Batrakov P.A., Karkhanin V.A., Rastorguev A.A. Immediate results of prosthetics of aortic valve flaps by autopericardium using Ozaki technique. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2016;20(3):26–30. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-26-30.
19. Whistance R. Influence of higher valve gradient on long-term outcome after aortic valve repair. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2:30–39. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.12.02.

Информация о вкладе авторов

Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Марченко А.В., Арутюнян В.Б., Чернов И.И., Комаров Р.Н. – концепция и дизайн работы.

Энгиноев С.Т., Тлисов Б.М., Гамзаев А.Б., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Зыбин А.А., Кдралиева Н.В., Хайганов И.Р., Рамазанова Н.Э. – сбор и обработка материала.

Энгиноев С.Т. – статистическая обработка.

Кадыралиев Б.К. – написание статьи.

Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Марченко А.В., Арутюнян В.Б., Энгиноев С.Т. – исправление статьи.

Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Kadyraliev B.K., Belov V.A., Arutyunyan V.B., Chernov I.I., Komarov R.N. – study concept and design.

Enginoyev S.T., TlisoV B.M., Gamzaev A.B., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Zybin A.A., Kdraliova N.V., Khayganov I.R., Ramazanova N.E. – collection and processing of material.

Enginoyev S.T. – statistical processing.

Kadyraliev B.K. – writing the article.

Kadyraliev B.K., Belov V.A., Arutyunyan V.B., Enginoyev S.T. – article editing. The final form was approved by all authors.

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

Сведения об авторах

Кадыралиев Бакытбек Кайыпбекович, д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ им. С.Г. Суханова» Минздрава России, Пермь; ПНИПУ, Пермь, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7665>.

Е-mail: kadyraliev.bakytbek@yandex.ru.

Белов Вячеслав Александрович, главный врач, врач сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ им. С.Г. Суханова» Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0002-0945-8208>.

Е-mail: fccvs@permheart.ru.

Марченко Андрей Викторович, д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ им. С.Г. Суханова» Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0003-3310-2110>.

Е-mail: mammaria@mail.ru.

Арутюнян Ваграм Борилович, д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ им. С.Г. Суханова Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0002-1730-9050>.

Е-mail: cvsvagr@mail.ru.

Чернов Игорь Ионович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, и.о. главного врача, ФЦССХ Минздрава России, Астрахань, <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>.

Е-mail: cherigor59mail.ru.

Комаров Роман Николаевич, д-р мед. наук, профессор, врач сердечно-сосудистый хирург, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>.

Е-mail: roman@komarov.life.

Тлисов Борис Магометович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, <https://orcid.org/0000-0003-4094-8771>.

Е-mail: borya0994@inbox.ru.

Гамзаев Алишир Баги Оглы, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, <http://orcid.org/0000-0001-7617-9578>.

Е-mail: a.gamzaev@yandex.ru.

Information about the authors

Bakytbek K. Kadyraliev, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, S.G. Sukhanov Federal Medical Center, Perm, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7665>.

Е-mail: kadyraliev.bakytbek@yandex.ru.

Vyacheslav A. Belov, Chief Physician, Cardiovascular Surgeon, S.G. Sukhanov Federal Medical Center, Perm, <https://orcid.org/0000-0002-0945-8208>.

Е-mail: fccvs@permheart.ru.

Andrey V. Marchenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, S.G. Sukhanov Federal Medical Center, Perm, <https://orcid.org/0000-0003-3310-2110>.

Е-mail: mammaria@mail.ru.

Vagram B. Arutyunyan, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, S.G. Sukhanov Federal Medical Center, Perm, <https://orcid.org/0000-0002-1730-9050>.

Е-mail: cvsvagr@mail.ru.

Igor I. Chernov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Deputy Chief Physician for Surgery, FCSSKh of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>.

Е-mail: cherigor59mail.ru.

Roman N. Comarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>.

Е-mail: roman@komarov.life.

Boris M. TlisoV, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <https://orcid.org/0000-0003-4094-8771>.

Е-mail: borya0994@inbox.ru.

Alishir B. Gamzaev, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Volga Region Research Medical University of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod, <http://orcid.org/0000-0001-7617-9578>.

Е-mail: a.gamzaev@yandex.ru.

Семагин Андрей Павлович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова, Самара, <https://orcid.org/0000-0003-2945-894X>.

E-mail: asemagin@yandex.ru.

Кузнецов Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова, Самара, <https://orcid.org/0000-0003-4843-4679>.

E-mail: dvksurg@rambler.ru.

Зыбин Александр Александрович, врач сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова, Самара, <https://orcid.org/0000-0002-5329-8491>.

E-mail: zybin_a.a@mail.ru.

Кдралиева Нурслу Вахитовна, врач сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ им. С.Г. Суханова Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0009-0005-7617-2305>.

E-mail: nurslu.kdralieva@mail.ru.

Хайганов Идар Рустамович, клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФПО, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, <https://orcid.org/0009-0008-1633-4589>.

E-mail: kid27463gmail.com.

Рамазанова Наргиз Эльшадовна, клинический ординатор, кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФПО, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань.

E-mail: n-ramazanova@bk.ru.

Энгиноев Сослан Тайсумович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России, Астрахань; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФПО, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>.

E-mail: Soslan.enginiov@gmail.com.

 **Кадыралиев Бакытбек Кайыпбекович**, e-mail: kadyraliev.bakitbek@yandex.ru.

Andrey P. Semagin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, <https://orcid.org/0000-0003-2945-894X>.

E-mail: asemagin@yandex.ru. [Russian Federation](https://www.russianfederation.ru).

Dmitry V. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Samara Regional Cardiological Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, <https://orcid.org/0000-0003-4843-4679>.

E-mail: dvksurg@rambler.ru.

Alexander A. Zybin, Cardiovascular Surgeon, Samara Regional Cardiological Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, <https://orcid.org/0000-0002-5329-8491>.

E-mail: zybin_a.a@mail.ru.

Nurslu V. Kdralieva, Cardiovascular Surgeon, Cardiovascular Surgeon, S.G. Sukhanov Federal Medical Center, Perm, <https://orcid.org/0009-0005-7617-2305>.

E-mail: nurslu.kdralieva.ru.

Idar R. Khayganov, Medical Resident, Department of Cardiovascular Surgery, FPO, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, <https://orcid.org/0009-0008-1633-4589>.

E-mail: kid27463gmail.com.

Nargiz E. Ramazanova, Medical Resident, Department of Cardiovascular Surgery of the FPO, Astrakhan State Medical University, Astrakhan.

E-mail: n-ramazanova@bk.ru.

Soslan T. Enginiov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, FCSSKh of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Professional Education, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>.

E-mail: soslan.enginiov@gmail.com.

 **K. Kadyraliev**, e-mail: kadyraliev.bakitbek@yandex.ru.

Поступила 05.07.2024;
рецензия получена 17.09.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Received 05.07.2024;
review received 17.09.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-606>
УДК 616.132.2-004.6:616.12-005.4(571.1/.6)

Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на Крайнем Севере

Р.Б. Утегенов, С.С. Сапожников, М.Г. Каштанов, А.А. Шадрин,
И.С. Бессонов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ), 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель: оценить особенности коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), проживающих на Крайнем Севере (КС).

Материал и методы. С использованием «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» были отобраны 5 679 больных ИБС, которым на базе Тюменского кардиологического научного центра выполнялась коронароангиография (КАГ). Основную группу составили 2 590 пациентов, постоянно проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО), в группу сравнения были включены 3 089 больных, проживающих на юге Тюменской области (ЮТО).

Результаты. Пациенты с ИБС, постоянно проживающие в ЯНАО, были в среднем моложе ($53,20 \pm 7,49$ против $56,79 \pm 8,34$ лет, $p < 0,001$), среди них чаще встречались мужчины. В группе пациентов, проживающих в условиях КС, было больше курящих ($40,7$ против $32,0\%$, $p < 0,001$), употребляющих алкоголь ($19,7$ против $15,0\%$, $p < 0,001$), чаще определялся инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ($57,1$ против $48,2\%$, $p < 0,001$). У пациентов, постоянно проживающих на ЮТО, чаще определялся отягощенный наследственный анамнез по ИБС, была выше частота артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии. В группах, сбалансированных по исходным клинико-демографическим характеристикам, включая факторы риска ИБС, у пациентов из ЯНАО определялось более частое поражение трех главных коронарных артерий: передней нисходящей артерии (ПНА) (42 против 35% , $p < 0,001$), огибающей артерии (25 против 23% , $p = 0,038$) и правой коронарной артерии (ПКА) (42 против 38% , $p = 0,007$). В сбалансированных группах у пациентов, постоянно проживающих в условиях КС, статистически значимо чаще определялось окклюзионное поражение коронарного русла (54 против 47% , $p < 0,001$). Между сравниваемыми группами исходно были выявлены статистически значимые различия по типу ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), но после propensity score matching в группах этих различий не определялось. В группе пациентов, постоянно проживающих на КС, отмечена тенденция к снижению среднего значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($53,6 \pm 8,6$ против $54,2 \pm 8,7\%$, $p = 0,074$).

Заключение. У пациентов с верифицированной ИБС, проживающих в условиях КС, определяется более частое и выраженное атеросклеротическое поражение коронарного русла. Данные патологические изменения, вероятно, обусловлены комплексным воздействием неблагоприятных природно-климатических факторов окружающей среды.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца; Крайний Север; коронароангиография; коронарный атеросклероз; факторы риска.
Финансирование:	исследование проведено в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ (исполнитель – Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Регистрационный номер в системе ЕГИСУ: 122020300112-4, Код (шифр), присвоенный учредителем: FGWM-2022-0024).
Соответствие принципам этики:	исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 175 от 16.11.2021 г.).
Для цитирования:	Утегенов Р.Б., Сапожников С.С., Каштанов М.Г., Шадрин А.А., Бессонов И.С. Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на Крайнем Севере. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):66–74. https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-606 .

✉ Утегенов Руслан Булатович, e-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Features of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease Residing in the Far North

Ruslan B. Utegenov, Stanislav S. Sapozhnikov, Maksim G. Kashtanov, Artem A. Shadrin, Ivan S. Bessonov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
(Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС)
111, Melnikaite Str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Aim: To evaluate the features of coronary artery disease (CAD) in patients in the Far North and determination of the potential impact of extreme climatic factors on the development of coronary atherosclerosis.

Material and Methods. Using the “Register of performed coronary angiography operations”, 5,679 patients with coronary artery disease were selected, who underwent coronary angiography at the Tyumen Cardiology Research Center. The main study group consisted of 2,590 patients permanently residing in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug and 3,089 patients residing in the South of the Tyumen Region.

Results. Patients with permanent residence in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug were on average younger (53.20 ± 7.49 versus 56.79 ± 8.34 years, $p < 0.001$), men were more common among them. In the extreme North there were more smokers (40.7 vs. 32.0%, $p < 0.001$) and alcohol users (19.7 vs. 15.0%, $p < 0.001$), and more frequent myocardial infarction in anamnesis (57.1 vs. 48.2%, $p < 0.001$). At the same time, in patients permanently residing in the South of the Tyumen Region, a burdened hereditary history of CAD was more often determined, and the frequency of arterial hypertension and dyslipidemia was higher. In groups balanced by baseline clinical and demographic characteristics, including CAD risk factors, patients from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug had more frequent lesions of the three main coronary arteries: anterior descending artery (42 vs. 35%, $p < 0.001$), circumflex artery (25 vs. 23%, $p = 0.038$) and right coronary artery (42 vs. 38%, $p = 0.007$). It should be noted that in balanced groups in patients permanently residing in the Far North, occlusive lesions of the coronary arteries were statistically significantly more likely to be determined (54 vs. 47%, $p < 0.001$). Also, between the compared groups, statistically significant differences were found in the type of left ventricle (LV) myocardial remodeling, but these differences were not determined in the balanced groups. Also, in the group of patients permanently residing in the Far North, there was a trend towards a decrease in the LV ejection fraction ($53.6 \pm 8.6\%$ vs. $54.2 \pm 8.7\%$, $p = 0.074$).

Conclusion. In patients with verified coronary artery disease living in the Far North, a more frequent and pronounced atherosclerotic lesion of the coronary bed is determined. These pathological changes are probably due to the complex impact of unfavorable natural and climatic environmental factors.

Keywords:	coronary artery disease; Far North; coronary angiography; coronary atherosclerosis; risk factors.
Funding:	the study was carried out within the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (performer – Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science Tyumen Cardiology Scientific Center, Tomsk, Registration number in the EGISU system: 122020300112-4, Code (cipher) assigned by the founder: FGWM-2022-0024).
Adherence to ethical standards:	the study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the local ethics committee (extract from protocol No. 175 of 16.11.2021).
For citation:	Utegenov R.B., Sapozhnikov S.S., Kashtanov M.G., Shadrin A.A., Bessonov I.S. Features of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease Residing in the Far North. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):66–74. https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-606 .

Введение

Комплексное воздействие неблагоприятных природно-климатических факторов играет важную роль в развитии болезней системы кровообращения на Крайнем Севере (КС) [1]. Наследственно обусловленные возможности механизмов адаптации у пришлого населения Севера в большинстве случаев не могут обеспечить дли-

тельное сохранение здоровья в экстремальных условиях высоких широт [2]. Отличительной особенностью организма человека на Севере является формирование синдрома полярного напряжения, определяющего быструю перестройку физиологических параметров [3]. Предположительно именно это патологическое состояние играет ведущую роль в развитии и быстром прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний в условиях высоких

широт [1, 4]. Синдром полярного напряжения приводит к истощению резервных возможностей организма и запуску каскада патологических реакций, в первую очередь затрагивающих сердечно-сосудистую систему, у лиц молодого и трудоспособного возраста [5].

В ранее проведенных исследованиях было показано увеличение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, проживающих в условиях КС [5, 6]. В частности, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на севере Тюменской области чаще определялись такие факторы риска, как курение, употребление алкоголя и ожирение [7]. При длительном пребывании в условиях Арктики у рабочих вахтовым методом было выявлено нарушение хроноструктуры артериального давления (АД) [8]. Это ассоциировалось с ремоделированием левых отделов сердца, выражающимся в увеличении размеров левого предсердия, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также с развитием диастолической дисфункции [9, 10].

Учитывая комплексное воздействие неблагоприятных природно-климатических факторов и высокую распространенность факторов риска ИБС, существует сформировавшаяся точка зрения о раннем развитии и быстром прогрессировании коронарного атеросклероза в условиях КС [6, 11]. Однако исследований, достоверно подтверждающих либо опровергающих эту гипотезу, ранее не проводилось.

Цель исследования: оценка особенностей коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС, проживающих на КС.

Материал и методы

С использованием «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» [12] из 25 627 пациентов были отобраны 5 679 больных ИБС, которым в период с 2000 по 2018 г. на базе Тюменского кардиологического научного центра выполнялась коронароангиография (КАГ).

Критерии включения:

– верифицированная ИБС по результатам инструментальных методов исследования (стресс-эхокардиография, велоэргометрическая проба, тредмил-тест)

Критерии исключения:

- наличие пропусков в данных;
- коренное население КС.

Диагноз ИБС выставлялся на основании клинико-анамнестических данных (инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, стенокардия высокого функционального класса, безболевая ишемия миокарда) и был подтвержден с использованием инструментальных методов исследования (стресс-эхокардиография, велоэргометрическая проба, тредмил-тест). Диагностическим критерием ишемии миокарда при стресс-эхокардиографии считалось возникновение транзиторных нарушений регионарной и глобальной сократительной функции ЛЖ на высоте нагрузки. Тест на велоэргометре и тредмиле являлся положительным при появлении горизонтальной или косонисходящей депрессии или элевации сегмента ST с амплитудой ≥ 1 мм в двух смежных отведениях, локализующейся в ≥ 60 –80 мс от точки J во время или вскоре после прекращения нагрузки даже при отсутствии ангинозного приступа.

Трансторакальная эхокардиография проводилась согласно действующим рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца по стандартному протоколу. Измерение фракции выброса (ФВ) ЛЖ

и объемов сердца проводилось по методам Simpson и Teichholz [13].

Всем пациентам проводилась инвазивная КАГ. Гемодинамически значимыми считались стенозы $\geq 75\%$ от диаметра сосуда. В случае локализации в стволе левой коронарной артерии (ЛКА) и проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (ПНА) стенозы $\geq 50\%$ от диаметра сосуда считались гемодинамически значимыми. Окклюзия коронарной артерии определялась при отсутствии антеградного кровотока по сосуду. Процедура КАГ выполнялась на ангиографических комплексах Allura Xper FD 10 (Phillips, Нидерланды), Allura Clarity (Phillips, Нидерланды).

Анализ данных производился с использованием статистических пакетов SPSS 26.0 (IBM, USA), R 4.2 (Vienna). Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ($mean \pm SD$) при нормальном распределении или медианой и межквартильным диапазоном (median (Q_1 – Q_3)) – при распределении, отличном от нормального. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными частотами встречаемости n (%). Для сравнения нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах использовался t -критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных показателей в двух независимых группах использовался критерий χ^2 Пирсона.

Для коррекции изначального дисбаланса между исследуемыми группами по ряду показателей проводилось сопоставление индексов склонностей – Propensity Score Matching (PSM). Сопоставление индексов склонностей было произведено с помощью метода ближайшего соседа, с соотношением 1 : 1 и 5%-м допуском ошибки выравнивания. Установленный баланс между группами был подтвержден визуально средствами Love plot, Density plot и bal.tab функцию в пакете «cobalt». После сопоставления индексов склонностей сравнение между группами проводилось с использованием теста Макнемара для категориальных данных и парного t -теста или знакового рангового теста Уилкоксона для непрерывных данных. Для моделирования бинарного отклика использовалась генерализованная линейная модель (логистическая регрессия) с робастными оценками. Для выявления неучтенной систематической ошибки (unmeasured bias) и оценки надежности (робастности) полученных результатов использовался тест Розенбаума.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 175 от 16.11.2021 г.).

Результаты

Основную группу исследования составили 2 590 пациентов, постоянно проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). В группу сравнения вошли 3 089 больных, проживающих на юге Тюменской области (ЮТО). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. При анализе клинической характеристи-



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

ки было выявлено, что пациенты, постоянно проживающие на КС, были моложе, среди них чаще встречались мужчины. Также среди пациентов основной группы было больше курящих и употребляющих алкоголь. В северной группе у пациентов чаще определялся ИМ в анамнезе. При этом у пациентов, постоянно проживающих на ЮТО, чаще определялся отягощенный наследственный анамнез по ИБС, была выше частота артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии. Следует отметить, что после сопоставления индексов склонностей статистически значимых различий по исходным клинично-демографическим характеристикам, включая факторы риска ИБС, между группами не определялось. Баланс переменных после PSM представлен на рисунке 2.

При анализе исходной ангиографической характеристики (табл. 2) у пациентов, постоянно проживающих в условиях КС, определялось более частое и комплексное поражение коронарного русла. При этом после PSM большинство исходно выявленных ангиографических различий сохранилось. У пациентов основной группы чаще определялся коронарный атеросклероз, в том числе гемодинамически значимые поражения. Также у па-

циентов основной группы определялось более частое поражение трех главных коронарных артерий: ПНА, огибающей артерии, правой коронарной артерии (ПКА). При этом по частоте поражения ствола ЛКА и артерий второго порядка (интермедиарная артерия, диагональная артерия, ветвь тупого края) не было выявлено статистически значимых различий. Следует отметить, что в сбалансированных группах у пациентов, постоянно проживающих в условиях КС, статистически значимо чаще определялось окклюзионное поражение коронарного русла.

При анализе данных эхокардиографии между сравниваемыми группами были выявлены статистически значимые различия по типам ремоделирования миокарда ЛЖ (табл. 3). Однако в сбалансированных группах этих различий не определялось. Также в группе пациентов, постоянно проживающих на севере Тюменской области, ФВ ЛЖ была ниже. Эта тенденция также сохранилась между группами после сопоставления индексов склонностей. Кроме того, в сбалансированных группах индекс конечно-диастолического размера ЛЖ был ниже, а конечно-диастолический размер правого желудочка был выше в основной группе пациентов.

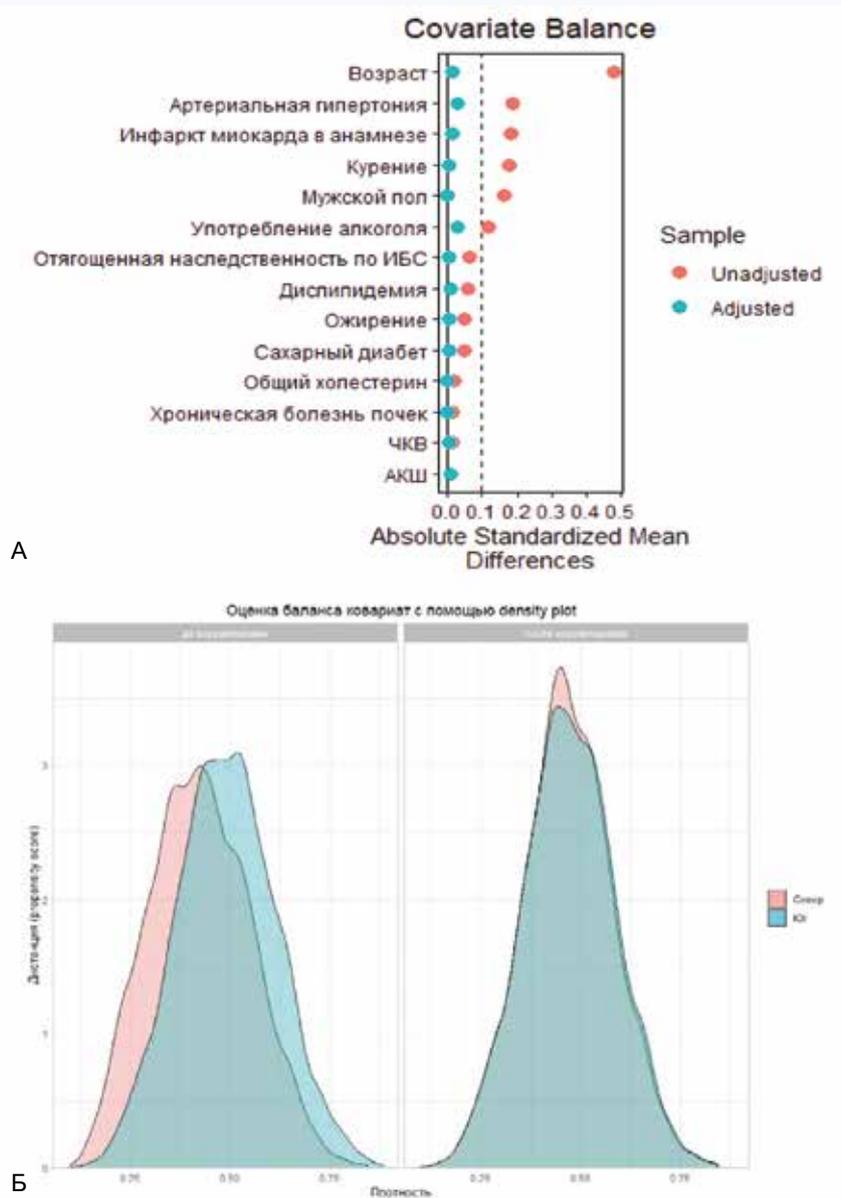


Рис. 2. Оценка баланса ковариат до и после сопоставления оценок склонностей (Propensity Score Matching) с использованием метода Love plot (А) и Density plot (Б)
Fig. 2. Evaluation of the balance of covariates before and after Propensity Score Matching using the Love plot (A) and Density plot (B) methods

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов до и после сопоставления индексов склонностей

Table 1. Clinical characteristics of patients before and after comparison of propensity score matching

Показатели	До проведения PSM				После проведения PSM			
	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2590	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 3089	p	SMD	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2274	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 2274	p	SMD
Возраст, лет	53,2 ± 7,5	56,8 ± 8,3	< 0,001	0,452	54,2 ± 7,1	54,2 ± 7,3	0,676	0,012
Мужской пол, %	2236 (86,3)	2493 (80,7)	< 0,001	0,152	1942 (85,4)	1943 (85,4)	1,000	0,001
Курение, %	1053 (40,7)	990 (32,0)	< 0,001	0,180	862 (37,9)	869 (38,2)	0,855	0,006
Употребление алкоголя, %	509 (19,7)	462 (15,0)	< 0,001	0,124	412 (18,1)	388 (17,1)	0,370	0,028
Ожирение, %	1288 (49,7)	1458 (47,2)	0,061	0,051	1113 (48,9)	1118 (49,2)	0,906	0,004
Сахарный диабет, %	419 (16,2)	444 (14,4)	0,064	0,050	354 (15,6)	351 (15,4)	0,935	0,004
ХБП, %	33 (1,3)	35 (1,1)	0,716	0,013	28 (1,2)	28 (1,2)	1,000	< 0,001
Отягощенная наследственность по ИБС, %	583 (22,5)	778 (25,2)	0,020	0,063	531 (23,4)	537 (23,6)	0,861	0,006

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели	До проведения PSM				После проведения PSM			
	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2590	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 3089	p	SMD	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2274	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 2274	p	SMD
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	1480 (57,1)	1488 (48,2)	< 0,001	0,180	1230 (54,1)	1217 (53,5)	0,721	0,011
Артериальная гипертензия, %	2116 (81,7)	2745 (88,9)	< 0,001	0,203	1933 (85)	1958 (86,1)	0,311	0,031
ЧКВ в анамнезе, %	465 (18)	569 (18,4)	0,675	0,012	406 (17,9)	410 (18)	0,908	0,005
АКШ в анамнезе, %	107 (4,1)	123 (4)	0,828	0,008	98 (4,3)	103 (4,5)	0,773	0,011
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,2 ± 1,3	5,2 ± 1,3	0,458	0,020	5,2 ± 1,3	5,2 ± 1,3	0,945	0,001
Дислипидемия, %	2180 (84,2)	2666 (86,3)	0,026	0,060	1937 (85,2)	1928 (84,8)	0,740	0,011

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов до и после проведения Propensity Score Matching
Table 2. Angiographic characteristics of patients before and after Propensity Score Matching

Показатели	До проведения PSM			После проведения PSM		
	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2590	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 3089	p	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2274	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 2274	p
Наличие коронарного атеросклероза, %	2128 (82)	2335 (76)	< 0,001	1857 (82)	1746 (77%)	< 0,001
Наличие гемодинамически значимого поражения, %	1905 (74)	1961 (63)	< 0,001	1663 (73)	1485 (65)	< 0,001
Кальциноз коронарных артерий, %	256 (9,9)	377 (12)	0,006	241 (11)	254 (11)	0,600
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА, %	120 (4,6)	175 (5,7)	0,092	107 (4,7)	110 (4,8)	0,900
Гемодинамически значимое поражение ПНА, %	1089 (42)	1074 (35)	< 0,001	950 (42)	803 (35)	< 0,001
Гемодинамически значимое поражение ОА, %	643 (25)	722 (23)	0,200	572 (25)	512 (23)	0,038
Гемодинамически значимое поражение ПКА, %	1081 (42)	1166 (38)	0,002	957 (42)	868 (38)	0,007
Гемодинамически значимое поражение ИМА, %	92 (3,6)	101 (3,3)	0,600	81 (3,6)	79 (3,5)	> 0,900
Гемодинамически значимое поражение ДА, %	282 (11)	323 (10)	0,600	258 (11)	225 (9,9)	0,130
Гемодинамически значимое поражение ВТК, %	268 (10)	307 (9,9)	0,600	235 (10)	227 (10)	0,700
Наличие окклюзионного поражения, %	1411 (54)	1398 (45)	< 0,001	1234 (54)	1063 (47)	< 0,001
Однососудистое поражение, %	919 (35)	907 (29)	< 0,001	786 (35)	718 (32)	0,033
Двухсосудистое поражение, %	528 (20)	506 (16)	< 0,001	463 (20)	388 (17)	0,005
Многососудистое поражение, %	459 (18)	548 (18)	> 0,900	415 (18)	379 (17)	0,200

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ИМА – интермедиарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ДА – диагональная артерия, ВТК – ветвь тупого края.

Таблица 3. Эхокардиографические результаты до и после проведения Propensity Score Matching
Table 3. Echocardiographic results before and after Propensity Score Matching

Показатели	До проведения PSM			После проведения PSM		
	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2590	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 3089	p	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, n = 2274	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, n = 2274	p
Толщина МЖП, мм	12,0 ± 2,0	12,0 ± 2,0	0,100	12,0 ± 2,0	12,0 ± 2,0	0,300
Толщина ЗСЛЖ, мм	10,6 ± 1,3	10,68 ± 1,34	< 0,001	10,6 ± 1,3	10,7 ± 1,4	0,074
КДР ЛЖ, мм	52,0 ± 6,0	51,0 ± 6,0	< 0,001	52,0 ± 6,0	52,0 ± 6,0	0,500
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	25,8 ± 3,2	26,1 ± 3,3	< 0,001	25,8 ± 3,2	26,0 ± 3,3	0,029
Масса миокарда, г/м ²	234,0 ± 57,0	232,0 ± 59,0	0,300	234,0 ± 58,0	234,0 ± 59,0	0,800
Индекс массы миокарда	118,0 ± 27,0	120,0 ± 27,0	0,005	118,0 ± 27,0	119,0 ± 27,0	0,300

Окончание табл.3
End of table 3

Показатели	До проведения PSM			После проведения PSM		
	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, <i>n</i> = 2590	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, <i>n</i> = 3089	<i>p</i>	Пациенты, проживающие на севере Тюменской области, <i>n</i> = 2274	Пациенты, проживающие на юге Тюменской области, <i>n</i> = 2274	<i>p</i>
Нормальная геометрия ЛЖ, %	793 (31)	813 (26)	< 0,001	673 (30)	664 (29)	0,800
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, %	438 (17)	546 (18)	0,500	383 (17)	398 (18)	0,600
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, %	575 (22)	895 (29)	< 0,001	535 (24)	586 (26)	0,084
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, %	784 (30)	835 (27)	0,008	683 (30)	626 (28)	0,062
Фракция выброса ЛЖ, %	53,0 ± 9,0	54,0 ± 9,0	< 0,001	53,6 ± 8,6	54,2 ± 8,7	0,074
Диаметр ЛП, мм	42,0 ± 5,0	42,0 ± 9,0	0,500	42,0 ± 5,0	42,0 ± 5,0	0,300
Индекс ЛП, мм/м ²	20,8 ± 2,5	21,2 ± 4,5	< 0,001	20,8 ± 2,5	21,0 ± 2,5	0,058
КДР ПЖ, мм	26,0 ± 3,0	25,0 ± 3,0	< 0,001	26,0 ± 3,0	25,0 ± 3,0	< 0,001
Индекс КДР ПЖ, мм/м ²	12,7 ± 1,6	12,9 ± 1,6	< 0,001	12,8 ± 1,7	12,8 ± 1,6	0,600

Примечание: PSM – Propensity Score Matching (сопоставление индексов склонностей), МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты продемонстрировали, что у пациентов с верифицированной ИБС, постоянно проживающих на севере Тюменской области, более часто выявлялся коронарный атеросклероз. При этом в сравнении с больными ЮТО поражение носило более комплексный характер. Полученные результаты позволяют предположить наличие неблагоприятного влияния природно-климатических факторов Севера на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий. Однако необходимо учитывать, что суровые природно-климатические условия также могут оказывать значительное влияние на образ жизни, пищевое поведение и психоэмоциональное состояние пациентов [14].

Особенности течения ИБС у лиц, проживающих в условиях Арктики, изучаются не один десяток лет [1]. Ранее было показано, что многососудистое поражение коронарных артерий статистически значимо чаще определялось у пришлого населения Якутии в сравнении с коренными жителями [15]. Это является еще одним косвенным подтверждением влияния неблагоприятных природно-климатических условий на развитие коронарного атеросклероза у пришлого населения. Несмотря на то, что в настоящей работе мы не проводили сравнения коренного и пришлого населения КС, вероятно, коренные жители имеют более выраженные генетически детерминированные механизмы адаптации к суровым условиям окружающей среды.

Известно, что ИБС у больных с многососудистым поражением коронарных артерий ассоциируется со снижением сократительной способности сердца и приводит к развитию хронической сердечной недостаточности [16]. В нашем исследовании ФВ ЛЖ находилась в диапазоне нормальных значений в обеих группах, но при этом у больных, проживающих на севере Тюменской области, была выявлена тенденция к ее снижению. Эти изменения, вероятно, были обусловлены более комплексным поражением коронарного русла.

АГ является доказанным фактором риска развития гипертрофии миокарда ЛЖ [17]. В настоящем исследовании, несмотря на одинаково высокую распространенность АГ в сравниваемых группах, у пациентов на КС наблюдалась тенденция к снижению частоты концентрической гипертрофии и увеличению частоты эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.

Обращает на себя внимание тот факт, что при одинаковой частоте ИМ в анамнезе у пациентов, проживающих в условиях КС, вероятность наличия окклюзионного поражения коронарного русла была статистически значимо выше. При этом по частоте эндovasкулярной реваскуляризации в анамнезе, в том числе по поводу острого ИМ, группы были сопоставимы. Теоретически полученные различия в частоте окклюзионного поражения коронарного русла могут быть обусловлены отличающимися сценариями в патогенезе развития сосудистых катастроф коронарных артерий. Современные литературные данные указывают на то, что при разрыве или эрозии атеросклеротической бляшки в коронарной артерии возникает тромбоз, при этом он может быть тотальным или частично ограничивающим просвет артерии. Более того, тромботическая реакция на разрыв бляшки динамична и зависит от взаимодействия между фибринолитическими процессами в организме [18]. Теоретически даже тотальные тромботические окклюзии коронарных артерий при определенных условиях способны самостоятельно реканализоваться под воздействием эндогенных фибринолитических систем.

Вероятно, в группе пациентов, проживающих в условиях КС, совокупность природно-климатических факторов способствует развитию стойкого, тотального тромбоза коронарной артерии без динамики к ее дальнейшей реканализации. Эта гипотеза представляется актуальной и требует дальнейшего изучения, поскольку на данный момент распространенность окклюзии коронарной артерии у больных ИБС весьма вариабельна на различных территориях и находится в пределах значений от 20 до 50% [19].

Выводы

У пациентов с верифицированной ИБС, проживающих в условиях КС, определяется более частое и выраженное атеросклеротическое поражение коронарного

русла. Данные патологические изменения, вероятно, обусловлены комплексным воздействием неблагоприятных природно-климатических факторов окружающей среды.

Литература / References

1. Корчин В.И., Корчина Т.Я., Терникова Е.М., Бикбулатова Л.Н., Лапенко В.В. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Немецкого автономного округа на здоровье населения (обзор). *Журн. мед.-биол. исследований*. 2021;9(1):77–88. Korchin V.I., Korchina T.Ya., Ternikova E.M., Bikbulatova L.N., Lapenko V.V. Influence of climatic and geographical factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the health of its population (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(1):77–88. (In Russ.). DOI: 10.37482/2687-1491-Z046.
2. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Дьячков С.М., Губин Д.Г. Прогностическая значимость нарушений хронотипа суточного ритма артериального давления у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(1):36–46. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gapon L.I., Dyachkov S.M., Gubin D.G. Prognostic value of blood pressure circadian rhythm disturbances in normotensive shift workers of the Arctic polar region. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2017;23(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46.
3. Хаснулин В.И. Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на Севере вахтовым методом. *Бюл. СО РАМН*. 2010;30(3):78–85. Khasnulin V.I. Psychoneurohumoral interrelations and arterial hypertension in shift workers in the Northern. *Bulleten. SO RAMN = Bulletin SB RAMN*. 2010;30(3):78–85. (In Russ.).
4. Карпин В.А. Медицинская экология Севера: актуальность, достижения и перспективы (обзор литературы). *Экология человека*. 2021;(8):4–11. Karpin V.A. Medical Ecology of the Russian North: a Systematic Review of the Relevance, Achievements and Perspectives. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;(8):4–11. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2021-8-4-11.
5. Марасанов А.В., Стехин А.А., Яковлева Г.В. Подход к обеспечению здоровьесбережения населения Арктической зоны Российской Федерации (обзор). *Журн. мед.-биол. исследований*. 2021;9(2):201–212. Marasanov A.V., Stekhin A.A., Yakovleva G.V. An approach to public health protection in the Arctic Zone of the Russian Federation (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(2):201–212. (In Russ.). DOI: 10.37482/2687-1491-Z058.
6. Попова Е.К., Архипова Н.С., Попов И.О. Предикторы риска ишемической болезни сердца у мужчин старшей возрастной группы, проживающих в условиях Крайнего Севера. *Экология человека*. 2020;27(2):4–11. Popova E.K., Arkhipova N.S., Popov I.O. Risk predictors of coronary heart disease in men of older age groups living in the conditions of far north. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2020;27(2):4–11. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2020-2-4-11.
7. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaia E.I., Bessonova M.I., Bessonov I.S., Zyryanov I.P., Kolunin G.V. et al. Clinical manifestations and risk factors of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus in western Siberia. *Int. J. Circumpolar Health*. 2010;69(3):278–284. DOI: 10.3402/ijch.v69i3.17617.
8. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gapon L.I., Gubin D.G. Structural changes in myocardium and 24-hour blood pressure profile in subjects with arterial hypertension studies during shift work in far north. *Eur. Heart J*. 2018;39(S1):ehy565.P2853. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.P2853.
9. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Дьячков С.М., Симонян А.А. Взаимосвязь сосудистой и сердечной ригидности у больных артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктическом регионе. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(2):167–177. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gapon L.I., Dyachkov S.M., Simonyan A.A. Relationship of arterial and cardiac stiffness in rotating shift workers in the Arctic. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2022;28(2):167–177. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-2-167-177.
10. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Кривошеков С.Г. Труд и здоровье человека в Арктике. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2016;(4):84–93. Krivoshchekov S.G. Labor and human health in the Arctic. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences*. 2016;(4):84–93. (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.90.
12. Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В., Криночкин Д.В., Семухин М.В., Панин А.В. и др. Регистр проведенных операций коронарной ангиографии (база данных). Свидетельство: 010620075. Заявка: 2009620515. 2010. Kuznetsov V.A., Zyryanov I.P., Kolunin G.V., Krinochkin D.V., Semukhin M.V., Panin A.V. et al. Register book of performed coronary angiographies. 2010; 2010620075 (2009620515). (In Russ.).
13. Бабуков Р.М., Бартош Ф.Л. Сравнение эхокардиографических методик Тейхольца и Симпсона в оценке систолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015;(1):76–81. Babukov R.M., Bartosh F.L. Comparison of echocardiographic techniques teichholz and simpson in assessing left ventricular systolic function in patients with coronary heart disease. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2015;(1):76–81. (In Russ.).
14. Корнеева Е.В., Трекина Н.Е., Мамина А.А. Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):41–46. Korneeva E.V., Trekina N.E., Mamina A.A. The influence of food behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the far north areas. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):41–46. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-41-46.
15. Махарова Н.В., Захаров П.И., Томская Т.Ю., Бугаев Г.Д. Этнические особенности атеросклероза коронарных артерий и частота перенесенного инфаркта миокарда у жителей РС(Я). *Вестн. СВФУ*. 2011;8(1):69–73. Makharova N.V. Zakharov P.I., Tomskaya T.Yu., Bygaiev G.D. Ethnic distinction of atherosclerosis of coronary artery and occurrence of old myocardial infarction among inhabitants of the Sakha (Yakutia) republic. *Vestn. NEFU*. 2011;8(1):69–73. (In Russ.).
16. Mamas M.A., Anderson S.G., O'Kane P.D., Keavney B., Nolan J., Oldroyd K.G. et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Impact of left ventricular function in relation to procedural outcomes following percutaneous coronary intervention: Insights from the British Cardiovascular Intervention Society. *Eur. Heart J*. 2014;35(43):3004-12a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu303.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
18. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022;21(1):78–86. Vlasov T.D., Yashin S.M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(1):78–86. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.
19. Koelbl C.O., Nedeljkovic Z.S., Jacobs A.K. Coronary chronic total occlusion (CTO): A Review. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2018;19(1):33–39. DOI: 10.31083/j.rcm.2018.01.896.

Информация о вкладе авторов

Утегенов Р.Б. – концепция исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Сапожников С.С. – сбор данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Каштанов М.Г. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Шадрин А.А. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Бессонов И.С. – концепция исследования, сбор данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Утегенов Руслан Булатович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, младший научный сотрудник, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0001-8619-6478>.

E-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Сапожников Станислав Сталикович, младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0001-8265-7425>.

E-mail: stas_ss@bk.ru.

Каштанов Максим Геннадьевич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0002-0467-4817>.

Шадрин Артем Алексеевич, лаборант-исследователь, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0001-9759-9969>.

E-mail: shadrin_artem_97@bk.ru.

Бессонов Иван Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0003-0578-5962>.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com.

 **Утегенов Руслан Булатович**, e-mail: ruslanutegenov8776@gmail.ru.

Поступила 03.07.2023;
рецензия получена 09.10.2023;
принята к публикации 14.11.2024.

Information on author contributions

Utegenov R.B. – study concept, data collection, analysis and interpretation of study results, writing an article, approval of the final version.

Sapozhnikov S.S. – data collection, writing an article, approval of the final version.

Kashatnov M.G. – analysis and interpretation of study results, writing an article, approval of the final version.

Shadrin A.A. – analysis and interpretation of study results, writing an article.

Bessonov I.S. – study concept, data collection, writing an article, approval of the final version.

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

Information about the authors

Ruslan B. Utegenov, Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Junior Research Scientist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0001-8619-6478>.

E-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Stanislav S. Sapozhnikov, Junior Research Scientist, Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0001-8265-7425>.

E-mail: stas_ss@bk.ru.

Maksim G. Kashtanov, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Research Scientist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0002-0467-4817>.

Artem A. Shadrin, Research Assistant, Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0001-9759-9969>.

E-mail: Shadrin_artem_97@bk.ru.

Ivan S. Bessonov, Cand. Sci. (Med.), Head of Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0003-0578-5962>.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com.

 **Ruslan B. Utegenov**, e-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Received 03.07.2023;
review received 09.10.2023;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83>
УДК 616.12-008.46:616.155.194.8

Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Т.Н. Енина, Н.Е. Широков, Т.И. Петелина, Е.А. Горбатенко,
М.Д. Костерин, Е.И. Ярославская, Л.И. Гапон

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ),
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Введение. Несмотря на высокую распространенность дефицита железа (ДЖ) при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), недостаточно исследована взаимосвязь показателей статуса железа с наличием заболевания и параметрами диастолической функции (ДФ) и миокардиальной деформации.

Цель: оценить взаимосвязь показателей статуса железа с наличием заболевания и параметрами ДФ и миокардиальной деформации у больных с СНсФВ.

Материал и методы. 67 больных с ФВ $\geq 50\%$ ($65,8 \pm 5,5$ года) с помощью диастолического стресс-теста (ДСТ) разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 41$) – с СНсФВ, 2-я группа ($n = 26$) – без СНсФВ. Оценены параметры ДФ, деформация резервуарной фазы левого предсердия (ЛП, left atrial reservoir strain, LASr), глобальная продольная деформация (global longitudinal strain, GLS), диастолический резерв при ДСТ, сывороточное железо (Fe), ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), гемоглобин (Hb), N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (НУП, NT-proBNP), С-реактивный белок (СРБ), креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ). Проведен непараметрический корреляционный анализ связей показателей статуса железа с параметрами ДФ, LASr, GLS. Для выявления статистически значимых предикторов СНсФВ построены модели логистической регрессии, проведен их ROC-анализ.

Результаты. В 1-й группе отмечены более высокая частота функционального класса (ФК) II (NYHA), тенденции к преобладанию женщин, ожирения, большие значения пика E, NT-proBNP, СРБ $> 3,0$ мг/мл, меньшие значения E/e', LASr, Hb, КНТЖ. При ДСТ установлены межгрупповые различия всех переменных повышения давления заполнения левого желудочка (ЛЖ), в 1-й группе меньшие максимальная нагрузка и частота сердечных сокращений (ЧСС). Анемия выявлена у 6 (9%) больных: 5 (12,2%) vs 1 (3,8%) соответственно, $p = 0,238$; дефицит железа – у 27 (40,3%): 18 (43,9%) vs 9 (34,6%), $p = 0,157$. Отмечены статистически значимые корреляционные связи Fe и КНТЖ с максимальной нагрузкой при ДСТ, параметрами ДФ, но не с LASr и GLS. Выявлена новая точка отсечения КНТЖ, равная 29,2% (AUC = 0,699, $p = 0,009$; чувствительность – 71%, специфичность – 69%), ассоциированная с наличием СНсФВ (ОШ 5,029 95% ДИ 1,575–16,055; $p = 0,006$).

Заключение. У пациентов старше 60 лет ДЖ встречается вне зависимости от СНсФВ, что определяет необходимость его скринингового исследования с целью своевременной коррекции. С наличием СНсФВ выявлена ассоциация снижения КНТЖ менее 29,2%: увеличивается шанс иметь одновременно СНсФВ. Отмечены связи Fe и КНТЖ с максимальной нагрузкой, параметрами ДФ, но не с LASr и GLS. Большая частота СРБ $> 3,0$ мг/мл при СНсФВ подтверждает провоспалительный статус заболевания.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; дефицит железа; деформация резервуарной фазы левого предсердия; глобальная продольная деформация.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 184 от 16.03.2023 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.
Для цитирования:	Енина Т.Н., Широков Н.Е., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Костерин М.Д., Ярославская Е.И., Гапон Л.И. Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):75–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83 .

✉ Енина Татьяна Николаевна, e-mail: enina_tn@mail.ru.

Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction

Tatiana N. Enina, Nikita E. Shirokov, Tatiana I. Petelina, Elena A. Gorbatenko,
Michail D. Kosterin, Elena I. Yaroslavskaya, Liydmila I. Gapon

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC),
111, Melnikaite Str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Background. Despite the high prevalence of iron deficiency (ID) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), relationship between iron status indicators with the presence of the disease and parameters of diastolic function and myocardial strain have been insufficiently studied.

Aim: To evaluate association of iron status indicators with the disease and parameters of diastolic function and myocardial strain in HFpEF patients.

Material and Methods. According to diastolic stress test (DST) 67 patients with EF > 50% (65.8 ± 5.5 years) were divided into 2 groups: Gr.1 with HFpEF ($n = 41$), Gr.2 without HFpEF ($n = 26$). Parameters of diastolic function, left atrial reservoir strain (LASr), global longitudinal strain (GLS), diastolic reserve as per DST, serum iron (Fe), ferritin, iron transferrin saturation coefficient (ITSC), hemoglobin (Hb), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) were assessed. Spearman method was used to study the relationships between iron status indicators and parameters of diastolic function, LASr, GLS; the cut-off point for ITSC was found by ROC analysis; factors associated with HFpEF were assessed via regression analysis.

Results. In group 1, FCII (NYHA) was revealed more frequent with trends to greater prevalence in women, obesity, higher values of peak E, NT-proBNP, CRP > 3.0 mg/ml, lower values of E/e', LASr, Hb, ITSC. As per DST, differences between groups in all variables related elevation left ventricular filling pressure were registered; supreme load and heart rate were lowest in Gr1. Anemia was detected in 6 (9%) patients: 5 (12.2%) vs 1 (3.8%), respectively, $p = 0.238$; Iron deficiency in 27(40.3%): 18 (43.9%) vs 9 (34.6%), $p = 0.157$. Correlations were defined between Fe and ITSC with supreme load with DST and diastolic function parameters, but not with LASr and GLS. New cut-off point for ITSC = 29.2% (AUC = 0.699, $p = 0.009$; sensitivity = 71%, specificity = 69%) associated with HFpEF risk (OR 5.029 95% CI 1.575–16.055; $p = 0.006$) was revealed.

Conclusion: Regardless of HFpEF, ID prevailed in patients aged over 60 years old, which determined the necessity of its screening study for the purpose of timely correction. Association between ITSC reduction less than 29.2% and the disease presence was found: risk of having HFpEF concurrently increased by five times. Interactions were registered between Fe and ITSC with supreme load and diastolic function parameters, but not with LASr and GLS. Higher incidence of CRP > 3.0 mg/ml with HFpEF confirmed pro-inflammatory status of the disease.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction; iron deficiency; left atrial reservoir strain; global longitudinal deformation.

Funding: the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Compliance with ethical standards: An informed consent was obtained from all individual participants involved in the study.

For citation: Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Kosterin M.D., Yaroslavskaya E.I., Gapon L.I. Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):75–83. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83>.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной медико-социальной проблемой мирового масштаба вследствие высокой распространенности и неуклонного роста. Расчетный показатель заболеваемости СН в мире в 2017 г. составил 64,3 млн человек, у 50% из них наблюдалась СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [1].

СНсФВ имеет сложную патофизиологию, определяемую коморбидными заболеваниями, создающими провоспалительный статус, микрососудистую эндотелиальную дисфункцию, кардиометаболические и структурные нарушения [2].

Уровень НУП, с успехом применяющийся для верификации и тяжести СН с низкой ФВ, не может быть использован для диагностики СНсФВ из-за его низких значений. В связи с этим ведется активный поиск новых маркеров СНсФВ, лидирующее положение в диагностике которой в настоящее время занимает оценка диастолической функции (ДФ) левых отделов сердца в покое, диастолического резерва (диастолической дисфункции с повышением давления заполнения левого желудочка (ЛЖ)) при проведении диастолического стресс-теста (ДСТ) [3].

Характерным признаком СНсФВ является нарушение функции левого предсердия (ЛП), которое рассматривают как «многофункциональный и нейроэндокринный орган»,

основным стимулом для эндокринной активации которого является перегрузка объемом и давлением. В определенном смысле можно сказать, что СНсФВ является предсердной кардиомиопатией с ранней дисфункцией ЛП с высокой чувствительностью к нервной, эндокринной и иммунной системам. При использовании метода отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE) возможен анализ фазовой деформации ЛП с оценкой показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr), изменяющегося уже на субклинической стадии диастолической дисфункции. В отличие от глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS), которая отражает укорочение миокарда ЛЖ и описывает его сократительную функцию, LASr выражает удлинение миокарда ЛП. Оценка показателя LASr является перспективной в диагностике СНсФВ и может привести к ранним профилактическим и терапевтическим вмешательствам [4].

Установлено, что до 59% больных с СНсФВ имеют дефицит железа (ДЖ) [5], который играет важную роль в патофизиологии заболевания, способствуя развитию утомляемости, снижению переносимости физических нагрузок, ухудшению качества жизни, увеличению числа госпитализаций и смертности. Железо является ключевым компонентом гемоглобина (Hb), миоглобина и других ферментов, участвующих в клеточном дыхании, окислительном фосфорилировании, цикле лимонной кислоты, образовании оксида азота и производстве кислородных радикалов. Оно необходимо для поддержания структуры и функции метаболически активных клеток, включая миоциты и клетки скелетных мышц. ДЖ связан со значительным влиянием на структуру и функцию многих органов, в том числе и сердца. Критерием ДЖ в большинстве исследований является снижение ферритина менее 100 мкг/л либо уровень ферритина в диапазоне от 100 до 299 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом (КНТЖ) менее 20%. Однако в научной литературе ведется активная дискуссия о необходимости пересмотра существующих критериев диагностики ДЖ.

Имеются лишь единичные работы, демонстрирующие связь ДЖ с ДФ [6, 7], GLS [8]. Не исследована связь ДЖ с показателем LASr, что определяет актуальность нашей работы.

Цель исследования: оценить взаимосвязь показателей статуса железа с наличием заболевания и параметрами ДФ и миокардиальной деформации у больных с СНсФВ.

Материал и методы

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 184 от 16.03.2023 г.), были включены 67 больных с ФВЛЖ > 50% с жалобами на одышку при физической нагрузке и подозрением на СНсФВ. Средний возраст больных составил $65,8 \pm 5,5$ года. Из них 30 (44,8%) были женщины преимущественно (49; 73,1%) со II функциональным классом (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Все больные страдали артериальной гипертензией (АГ). У 57 (85,1%) была выявлена ишемическая болезнь сердца, у 12 (17,9%) из них осложненная инфарктом миокарда в анамнезе. Ожирение было выявлено у 41 (61,2%) пациента. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) был отмечен у 22 (32,8%) больных. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) в покое с оценкой стандартных параметров: раз-

мер ЛП и объем правого предсердия (ПП), индексы объемов ЛП и ПП, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ, индексы КДО и КСО ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ. ФВЛЖ определяли по методу Simpson. Согласно действующим рекомендациям по оценке ДФ ЛЖ, исследовали пик E антероградного трансмитрального потока, раннюю диастолическую скорость кольца митрального клапана e' , оцененную при помощи тканевой доплерографии (Tissue Doppler Imaging, TDI), среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана E/e' , индекс максимального объема ЛП. С помощью метода STE оценивали фазовую деформацию резервуарной фазы ЛП (LASr), глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS). С целью моделирования условий возникновения одышки пациентам проводилась стресс-ЭхоКГ с применением горизонтальной велоэргометрической пробы с комплексной оценкой состояния сердца (ДСТ).

Оценивали креатинин, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ). Определяли высокочувствительную фракцию C-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови на анализаторе BS-480 «Mindray» (Германия), используя аналитические наборы C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания). В плазме исследовали уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом твердофазного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) (ALISEI, Next Level Strumenti Diagnostici, Италия). Количественное определение сывороточного железа (Fe) и ферритина проводили иммуно-турбидиметрическим методом с применением аналитических наборов реагентов COBAS INTEGRA Iron Gen.2 и Ferritin Gen.2 (COBAS INTEGRA 400 plus, Германия). Рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) по формуле:

$$\text{КНТЖ} = \frac{\text{сывороточное Fe}}{\text{ОЖСС}} \times 100\%,$$

где ОЖСС – общая железосвязывающая способность, НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, критериями диагностики ДЖ являлись ферритин < 100 мкг/л или его уровень в диапазоне от 100 до 299 мкг/л в сочетании с КНТЖ < 20%. Анемия была верифицирована снижением Hb менее 13 г/дл у мужчин и 12 г/дл у женщин.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). При нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка) показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и интерквартильным промежутком, $Me [Q_1; Q_3]$. Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. При сравнении категориальных показателей в двух независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона, для сравнения количественных показателей с нормальным распределением в двух независимых группах – t -критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна – Уитни.

Для исследования связей между количественными показателями: статуса Fe с ЭхоКГ, NT-proBNP, СРБ использовали коэффициент корреляции Спирмена. Построены модели однофакторной и многофакторной логистической регрессии для выявления статистически значимых независимых предикторов СНсФВ, проведен их ROC-анализ с определением точки отсечения для показателя КНТЖ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

С помощью ДСТ больные были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 41$) – пациенты с верифицированной СНсФВ, 2-я группа ($n = 26$) – без СНсФВ.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. В 1-й группе выявлены тенденции к большему индексу массы тела (ИМТ), большему количеству женщин, частоте ожирения.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Table 1. Clinical characteristics of groups

Показатели	1-я группа с СНсФВ ($n = 41$)	2-я группа без СНсФВ ($n = 26$)	p
Возраст, лет	65,7 ± 5,6	66,0 ± 5,1	0,820
Мужчины, n (%)	18 (43,9)	17 (65,4)	0,086
АГ, n (%)	41 (100,0)	26 (100,0)	1,000
ИБС, n (%)	37 (90,2)	21 (80,8)	0,268
ПИКС, n (%)	7 (17,1)	5 (19,2)	0,822
АКШ, n (%)	2 (4,9)	0 (0)	0,253
ЧКВ, n (%)	10 (24,4)	9 (34,6)	0,366
ФП, n (%)	9 (22,0)	3 (11,5)	0,279
ФК СН (NYHA) I, n (%)	2 (4,9)	13 (50,0)	< 0,001
II, n (%)	37 (90,2)	13 (50,0)	
III, n (%)	2 (4,9)	0 (0)	
СД 2, n (%)	16 (39,0)	10 (38,5)	0,963
Ожирение, n (%)	30 (73,2)	13 (50,0)	0,054
ИМТ, кг/м ²	32,7 ± 4,2	30,9 ± 3,9	0,085
Наличие ДЖ, n (%)	18 (43,9)	9 (34,6)	0,157
Наличие анемии, n (%)	5 (12,2)	1 (3,8)	0,238
Антиаритмические препараты, n (%)	3 (7,3)	1 (3,8)	0,559
инГКТ2, n (%)	5 (12,2)	2 (7,7)	0,535
АМКР, n (%)	6 (14,6)	2 (7,7)	0,393
Диуретики, n (%)	15 (36,6)	9 (34,6)	0,870
Блокаторы Са-каналов, n (%)	10 (24,4)	6 (23,1)	0,902
БАБ, n (%)	30 (73,2)	15 (57,7)	0,189
Дигоксин, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Антикоагулянты, n (%)	11 (26,8)	2 (7,7)	0,054
Дезагреганты, n (%)	20 (48,8)	13 (50,0)	0,922
ИАПФ, n (%)	13 (31,7)	8 (30,8)	0,936
БРА, n (%)	20 (48,8)	16 (61,5)	0,307
Статины, n (%)	35 (85,4)	18 (69,2)	0,113

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ – β-адреноблокаторы; БРА – блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; ДЖ – дефицит железа; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; инГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; ФК СН (NYHA) – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

При отсутствии различий встречаемости анемии и ДЖ в группах в общей группе анемия была выявлена у 6 (9%), ДЖ – у 27 (40,3%) больных.

В таблице 2 представлен анализ параметров ЭхоКГ в покое. В обеих группах были выявлены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. В 1-й группе отмечены большие значения пика E, меньшие соотношения E/e' и показателя LASr, что указывает на более высокое давление в полости ЛП и его меньшую деформацию. При отсутствии различий между группами показателя GLS меньшее значение LASr в 1-й группе свидетельствует о его большей диагностической ценности при СНсФВ.

Таблица 2. Параметры эхокардиографии в группах

Table 2. Echocardiographic parameters in groups

Показатели	1-я группа с СНсФВ ($n = 41$)	2-я группа без СНсФВ ($n = 26$)	p между группами
МЖП, мм	13,4 ± 2,5	13,0 ± 2,2	0,685
ЗСЛЖ, мм	11,4 ± 1,3	11,3 ± 1,6	0,807
ММ ЛЖ, г/м ²	240,5 ± 57,1	231,2 ± 67,6	0,567
индекс ММ ЛЖ, г/м ²	125,4 ± 25,6	118,3 ± 31,8	0,162
КДО ЛЖ, мл	85,9 ± 21,1	88,4 ± 17,0	0,368
КДО ЛЖ индекс, мл/м ²	43,8 ± 9,2	45,2 ± 8,1	0,498
Размер ЛП, мм	41,5 ± 3,8	40,5 ± 4,3	0,376
Объем ЛП, мл	64,6 ± 13,1	61,3 ± 14,5	0,354
Индекс объема ЛП, мл/м ²	33,9 ± 5,8	31,5 ± 6,8	0,141
Объем ПП, мл	42,7 ± 10,3	43,7 ± 8,8	0,671
Размер ПЖ, мм	28,1 ± 2,4	28,0 ± 2,3	0,785
ФВ ЛЖ, %	65,5 ± 4,6	65,8 ± 4,2	0,779
СДЛА, мм рт. ст.	25,2 ± 6,1	25,1 ± 4,9	0,76
Пик E, см/с	73,6 ± 16,8	62,1 ± 13,1	0,003
Пик A, см/с	84,0 ± 22,0	84,0 ± 20,1	0,998
E/A	1,0 ± 0,6	0,8 ± 0,2	0,116
TDI e' sept, см/с	5,4 ± 1,2β	5,5 ± 1,1	0,533
TDI e' lat, см/с	7,2 ± 1,3	7,3 ± 1,5	0,557
E/e'	11,9 ± 3,0	12,6 ± 13,5	0,019
GLS, %	18,2 ± 2,9	18,9 ± 2,8	0,319
LASr, %	21,7 ± 4,7	29,1 ± 4,7	< 0,001

Примечание: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; E/e' – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ (global longitudinal strain); LASr – деформация резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain).

В таблице 3 представлены результаты ДСТ. При ДСТ были выявлены значимые различия всех переменных повышения давления заполнения ЛЖ. В 1-й группе отмечены меньшие максимальная нагрузка и частота сердечных сокращений (ЧСС) на высоте нагрузки.

В таблице 4 представлены биомаркеры в группах. Средние уровни NT-proBNP в группах были выше референтных значений (125 пг/мл). В 1-й группе отмечен больший средний уровень NT-proBNP.

Средние уровни СРБ в группах были в пределах референтных значений (3,0 мг/мл). В 1-й группе установлена большая частота уровня СРБ, превышающего 3,0 мг/мл, меньшие уровни Hb и КНТЖ.

В таблице 5 представлены корреляции показателей статуса Fe с параметрами ЭхоКГ, уровнем NT-proBNP. Не выявлено корреляций с показателями LASr и GLS, уровнем СРБ.

Таблица 3. Стресс-эхокардиография с горизонтальной велоэргометрической пробой

Table 3. Stress echocardiography by horizontal bicycle ergometer

Показатели	1-я группа с СНсФВ (n = 41)	2-я группа без СНсФВ (n = 26)	p между группами
Пик E, ФН, см/с	122,0 [110,0; 130,0]	91,5 [76,3; 107,5]	< 0,001
TDI e' sept, ФН, см/с	7,0 [6,5; 8,0]	9,0 [7,3; 11,0]	< 0,001
TDI e' lat, ФН, см/с	9,0 [8,0; 10,0]	11,0 [9,0; 13,0]	< 0,001
E/e' average, ФН	15,1 [13,9; 16,1]	9,4 [8,2; 10,5]	< 0,001
E/e' sept, ФН	17,1 [15,0; 18,6]	10,3 [9,1; 12,4]	< 0,001
Градиент ТР ФН, мм рт. ст.	37,3 ± 13,5	31,4 ± 12,5	0,061
Максимальная нагрузка, Ватт	75,0 [75,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	0,009
Максимальная ЧСС, уд/мин	102,0 [96,0; 108,5]	114,0 [108,0; 128,0]	< 0,001

Примечание: ФН – физическая нагрузка; E/e' – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана.

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа

Table 5. Correlation analysis results

Показатели	Общая группа (n = 67)			СНсФВ (n = 41)			Без СНсФВ (n = 26)		
	железо	ферритин	КНТЖ	железо	ферритин	КНТЖ	железо	ферритин	КНТЖ
Nt-proBNP	–	–	–	–	–	–	–	r = -0,406; p = 0,049	–
Пик E	r = -0,288; p = 0,025	–	r = -0,314; p = 0,014	–	–	r = -0,362; p = 0,035	–	–	–
СДЛА	–	–	–	r = -0,361; p = 0,036	–	r = -0,387; p = 0,024	–	–	–
ФН Пик E	r = -0,387; p = 0,002	r = -0,324; p = 0,012	r = -0,384; p = 0,002	r = -0,368; p = 0,032	–	–	–	–	–
ФН E/e' ср.	r = -0,328; p = 0,010	–	r = -0,382; p = 0,002	–	–	–	r = -0,425; p = 0,030	–	–
ФН E/e' sept.	r = -0,293; p = 0,023	r = -0,277; p = 0,032	r = -0,362; p = 0,004	–	–	–	–	r = -0,388; p = 0,050	–
Максимальная нагрузка при ДСТ	r = 0,253; p = 0,051	–	r = 0,302; p = 0,018	r = 0,368; p = 0,032	–	–	–	–	–

Примечание: Nt-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФН – физическая нагрузка (ВЭМП); ДСТ – диастолический стресс-тест; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; E/e' ср. – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана.

В нашем случае была получена статистически значимая разница между исследуемыми группами по уровню КНТЖ, но не значимая статистически по КНТЖ < 20%. С помощью ROC-анализа найдена новая точка отсечения КНТЖ, равная 29,2% (AUC = 0,699; p = 0,009; чувствительность – 71%, специфичность – 69%), при которой различия между группами были значимыми. В дальнейшем анализе использовали категоризированную КНТЖ < 29,2%.

При построении моделей однофакторной логистической регрессии с СНсФВ были значимо ассоциированы

Таблица 4. Исследуемые биомаркеры в группах

Table 4. Studied biomarkers in groups

Показатели	1-я группа с СНсФВ (n = 41)	2-я группа без СНсФВ (n = 26)	p между группами
NT-proBNP, пг/мл	305,8 [206,3; 472,6]	179,3 [93,3; 343,4]	0,027
СРБ, мг/мл	2,4 [1,3; 4,6]	1,9 [0,9; 2,5]	0,077
СРБ > 3,0 мг/мл (%)	13 (38,2)	3 (11,5)	0,032
Нб, г/л	138,0 [130,0; 145,0]	149,0 [130,5; 158,0]	0,029
Железо, ммоль/л	14,9 [9,9; 18,3]	17,9 [13,6; 20,5]	0,106
Ферритин, нг/мл	115,0 [55,6; 188,7]	144,7 [82,5; 324,8]	0,144
Ферритин < 100 нг/мл (%)	15 (36,6)	7 (26,9)	0,218
КНТЖ, %	25,4 ± 9,4	31,7 ± 10,4	0,018
КНТЖ < 20% (%)	10 (29,4)	4 (15,4)	0,203
КНТЖ < 29,2% (%)	28 (68,3)	8 (30,8)	0,023
Креатинин, мкмоль/л	73,2 ± 15,1	81,2 ± 16,8	0,053
рСКФ(MDRD), мл/мин/1,73м ²	88,4 ± 23,4	83,5 ± 18,3	0,565
рСКФ(MDRD) < 60 мл/мин/1,73м ² (%)	4 (11,8)	2 (7,7)	0,639

Примечание: NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; СРБ – реактивный белок; Нб – гемоглобин; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

фактор КНТЖ < 29,2%, уровень Нб, фактор СРБ > 3,0 мг/мл, фактор ожирения. Результаты однофакторного анализа приведены в таблице 6.

При построении многофакторной модели логистической регрессии установлено, что только фактор снижения показателя КНТЖ менее 29,2% статистически значимо влиял на СНсФВ: ОШ (95% ДИ) 5,029 (1,575–16,055) (p = 0,006) – при снижении КНТЖ менее 29,2% статистически значимо увеличивались шансы иметь СНсФВ.

Таблица 6. Результаты однофакторной логистической регрессии

Table 6. Logistic regression results

Потенциальные предикторы	Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Фактор: КНТЖ < или ≥ 29,2%	5,400 (1,775–16,428)	0,003
Hb	0,961 (0,926–0,997)	0,035
Креатинин	0,965 (0,932–1,000)	0,051
Фактор: СРБ < или ≥ 3,0 мг/мл	4,333 (1,076–17,459)	0,039
Фактор: ожирение есть/нет	3,250 (1,077–9,803)	0,036

Примечание: КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; Hb – гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок.

Обсуждение

Существует консенсус в отношении СНсФВ в качестве системного воспалительного заболевания, запускаемого кумулятивной экспрессией различных факторов риска и сопутствующих заболеваний, среди которых признаны возраст, женский пол, почечная недостаточность, СД, АГ, ожирение, ухудшение физической формы [2]. В Российской Федерации АГ в 90% случаев является причиной СН, способствуя структурно-функциональной перестройке миокарда с формированием гипертрофии ЛЖ, а также определяя развитие феномена микрососудистого воспаления, лежащего в основе патогенеза СНсФВ. До половины больных с СНсФВ страдают ожирением и СД вследствие нарушения метаболических процессов с возникновением инсулинорезистентности, ответственных за системное воспалительное состояние, приводящее к концентрическому ремоделированию сердца [9].

Согласно ранее проведенным исследованиям, сопутствующие СНсФВ заболевания коррелируют с повышением уровня циркулирующего СРБ [10]. Все больные, включенные в наше исследование, страдали АГ, наличием которой можно объяснить признаки гипертрофии миокарда в обеих группах. Отмеченные в 1-й группе тенденции к большему ИМТ, частоте ожирения, ассоциированные с большей частотой превышения СРБ 3,0 мг/мл, подтверждают воспалительную парадигму заболевания.

Наличие повышенных уровней НУП способствует выявлению СН. Европейский диагностический алгоритм HFA-PEFF (Heart Failure Association – heart failure with preserved ejection fraction) в качестве основных критериев диагностики стабильной СНсФВ предлагает NT-proBNP > 220 пг/мл, включая его в основные критерии [3]. В Американских национальных рекомендациях для верификации СНсФВ пороговые значения NT-proBNP составляют ≥ 360 пг/мл. Алгоритм H2PEFF не включает НУП в число оцениваемых параметров, но NT-proBNP > 450 пг/мл является высокоспецифичным для СНсФВ. Согласно Российским клиническим рекомендациям, диагностический уровень NT-proBNP составляет при синусовом ритме > 125 пг/мл и > 365 пг/мл при фибрилляции предсердий. Установлено, что около 25–30% больных с СНсФВ имеют дефицит НУП вследствие избыточного веса и ожирения. В исследовании Т. На Мап и соавт. (2023) была выявлена обратная связь между ИМТ и log NT-proBNP ($r = -0,29$; $p < 0,001$): каждое увеличение стандартного отклонения ИМТ на 4 кг/м² было связано с 7%-м снижением NT-proBNP [11]. При СНсФВ отмечена связь уровня NT-proBNP с возрастом и полом. У женщин с СНсФВ уровни NT-proBNP были выше, чем у мужчин, что, вероятно, об-

условлено стимулирующим действием женских половых гормонов на экспрессию генов НУП [12].

В нашей работе в обеих группах уровни NT-proBNP были выше референтных значений, а в 1-й группе > 220 пг/мл и значимо выше, чем во 2-й группе, что, вероятно, связано с возрастом больных старше 60 лет. Необходимо отметить, что мы не выявили различий уровней NT-proBNP между мужчинами и женщинами в исследуемых группах. Частота уровня NT-proBNP > 125 пг/мл в 1-й группе составила 85,3% vs 61,5% во 2-й группе ($p = 0,055$), а частота > 220 пг/мл – 70,6% vs 38,5% ($p = 0,019$). Уровень NT-proBNP > 360 пг/мл выявлен только у 14 (41,2%) больных 1-й группы. В недавнем исследовании установлено, что пациенты с СНсФВ даже с нормальным уровнем НУП имеют в 2,7 раза более высокий риск смертности или повторной госпитализации по поводу СН в сравнении с контрольной группой [13]. В нашем исследовании лишь 14,7% больных с СНсФВ имели уровень NT-proBNP менее 125 пг/мл.

Уровни НУП следует интерпретировать с учетом функции почек. Почечная дисфункция при СНсФВ является результатом повышения центрального венозного давления вследствие системного застоя, легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка. Почечная перфузия нарушается из-за вазодилатации, фиксированного ударного объема и хронотропной недостаточности, которая встречается у 30–50% больных с СНсФВ. Почечная дисфункция может стать причиной СНсФВ, вызывая метаболические и системные нарушения в циркулирующих факторах, активированное системное воспалительное состояние и дисфункцию эндотелия, что может привести к уплотнению, гипертрофии и интерстициальному фиброзу кардиомиоцитов. Несмотря на отсутствие значимых различий показателей почечной функции между исследуемыми нами группами, снижение клиренса НУП в почках могло способствовать большему среднему уровню NT-proBNP в группе больных с СНсФВ.

ДЖ у больных с СН независимо от ФВЛЖ определяется в качестве потенциального модифицируемого фактора, влияющего на функциональный статус и качество жизни. Распространенность ДЖ выше у больных с СНсФВ, что, вероятно, обусловлено высокой частотой коморбидных заболеваний. X. Wang и соавт. (2022) выявили ДЖ у 57,5% больных с СНсФВ, у 47,4% с СН с умеренно сниженной и у 44,3% с низкой ФВЛЖ ($p < 0,001$) [14]. В метаанализе A.L. Beale и соавт. (2019) с включением 15 исследований (1877 больных) частота ДЖ при СНсФВ составила 59% [5].

В нашей работе встречаемость ДЖ в 1 группе была 43,9% при отсутствии значимых различий между группами. Возможной причиной довольно высокой частоты ДЖ (34,3%) во 2-й группе могло быть изменение функции почек, часто осложняющее течение АГ, о чем свидетельствует тенденция к более высокому уровню креатинина ($p = 0,053$).

В научной литературе активно обсуждаются критерии диагностики ДЖ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет ДЖ как ферритин < 15 мкг/л при сердечно-сосудистых заболеваниях или < 70 мкг/л при воспалительных заболеваниях, но многие лаборатории определяют его как ферритин < 30 мкг/л. ВОЗ уделяет меньше внимания КНТЖ, однако предполагает, что его уровень < 16% указывает на ДЖ. В действующих Российских, Американских и Европейских клинических реко-

мендациях по СН, а также в большинстве исследований критериями ДЖ является уровень ферритина < 100 мкг/л или его уровень 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ < 20%. Эти критерии ДЖ адаптированы из рекомендаций для терминальной стадии заболевания почек [15], что, по мнению некоторых исследователей, является неправильным, и в настоящее время не существует общепринятого определения ДЖ [16].

Полагают, что лучшими маркерами ДЖ могут быть концентрация Fe или растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке крови, но они не использовались в рандомизированных исследованиях. На основании анализа образцов биопсии костного мозга высказывается мнение, что концентрация ферритина уступает КНТЖ в качестве маркера запасов Fe [17]. Имеются сведения о различной прогностической значимости этих показателей. В исследовании IRONMAN уровень ферритина < 30 мкг/л был ассоциирован с женским полом, II ФК (NYHA), низкой концентрацией NT-proBNP, более редким назначением петлевых диуретиков, более высокой рСКФ и благоприятным прогнозом.

Исследователи рассуждают о парадоксе, при котором уровень ферритина < 30 мкг/л связан с хорошим прогнозом, а низкий показатель КНТЖ – с худшим. Пациенты с ферритином \geq 100 мкг/л и КНТЖ < 20% имели худший прогноз, чем пациенты с ферритином < 100 мкг/л, что подтверждает большую прогностическую значимость КНТЖ [18].

Возможным объяснением данного парадокса является двойственная природа ферритина – депо Fe и острофазовый показатель воспаления. Полагают, что низкий уровень ферритина отражает лучшее здоровье клеток и целостность мембран из-за отсутствия воспаления, тогда как низкий КНТЖ указывает на низкую доступность Fe. В исследовании F.J. Graham и соавт. (2023) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлена сильная U-образная связь между КНТЖ, Fe и прогнозом, при этом надир риска лежит между 30 и 39% КНТЖ, а также уровнем Fe в диапазоне 17–30 мкмоль/л, в то время как низкий ферритин был связан с лучшим прогнозом [19]. Выявленная нами новая точка КНТЖ, равная 29,2%, близка к надиру риска, а уровень Fe в группе больных с СНсФВ составляет менее 17 мкмоль/л. Полагают, что метаболизм Fe более важен в развитии СН с низкой ФВ [2]. Однако полученные нами результаты многофакторного анализа свидетельствуют о связи статуса Fe с СНсФВ: при снижении КНТЖ менее 29,2% в 5 раз увеличивается шанс наличия СНсФВ.

Взаимосвязь между ДЖ и СНсФВ сложна и не до конца изучена. С одной стороны, ДЖ ухудшает прогноз и участвует в ремоделировании миокарда, способствуя развитию СНсФВ. С другой стороны, изменяющиеся с возрастом функциональные возможности организма при

возникновении СНсФВ могут способствовать развитию ДЖ. При отсутствии различий уровня ферритина, сывороточного Fe в группах именно КНТЖ был значимо меньшим при СНсФВ, что подчеркивает важность статуса Fe в ее генезе.

Довольно противоречивы единичные данные литературы о связи ДЖ с показателями ДФ. В исследовании M. Kasner и соавт. (2013) таких связей не выявлено [6]. Однако в работе A.B. Gevaert и соавт. (2021) эта связь была отмечена [7]. B.C. Elçioğlu и соавт. (2022) установили связь ДЖ с GLS у женщин [8]. При наличии корреляций показателей статуса Fe с параметрами ДФ мы не выявили связи с параметрами стрейна – GLS и LASr, что, возможно, предполагает участие других механизмов в изменении миокардиальной деформации. Нельзя исключить, что этот вопрос необходимо исследовать в гендерном аспекте.

Частой характеристикой СНсФВ является непереносимость ФН, сопровождаемая хронотропной некомпетентностью, механизмы которой не до конца ясны. Обсуждают десенситизацию β -адренорецепторов вследствие гиперсимпатикотонии, глобальное ремоделирование легочных сосудов, повышение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также часто выявляемую (в 51% случаев) с использованием 123I-MIBG нижнезаднюю дезинервацию миокарда [20]. В нашей работе в 1-й группе при ДСТ были отмечены меньшие максимальная нагрузка и ЧСС, ассоциированные со значимо меньшими значениями КНТЖ. Выявленные связи показателей статуса Fe с параметрами ДФ, максимальной нагрузкой при ДСТ обусловлены фундаментальной ролью Fe в важных физиологических процессах, включающих транспорт кислорода, энергетический обмен и общую сердечно-сосудистую функцию.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости ДЖ вне зависимости от наличия СНсФВ, что определяет необходимость скринингового исследования статуса Fe с целью его своевременной коррекции и профилактики развития СНсФВ у больных старше 60 лет. Выявлена новая точка отсечения КНТЖ менее 29,2%, ассоциированная с СНсФВ, которая в 5 раз увеличивает шанс иметь одновременно СНсФВ. Установлены связи Fe и КНТЖ с максимальной нагрузкой, параметрами ДФ, но не с показателями миокардиальной деформации (LASr, GLS), что предполагает участие других механизмов в изменении миокардиальной деформации. Показатель деформации резервуарной фазы ЛП (LASr) может быть использован для диагностики СНсФВ, учитывая его высоко значимо меньшие значения в группе больных с СНсФВ. Более высокая частота встречаемости СРБ > 3,0 мг/мл при СНсФВ подтверждает провоспалительный статус заболевания.

Литература / References

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2023;118:3272–3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.
2. Eidizadeh A., Schnelle M., Leha A., Edelmann F., Nolte K., Werhahn S.M. et al. Biomarker profiles in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Failure.* 2023;10:200–210. DOI: 10.1002/ehf2.14167.
3. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFAPEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2019;40(40):3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.
4. Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Гизатулина Т.П., Енина Т.Н., и др. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3S):5448. Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Musikhina N.A., Gizatulina T.P., Enina T.N. et al. Principles for diagnosing heart fail-

- ure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5448. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5448.
5. Beale A.L., Warren J.L., Roberts N., Meyer P., Townsend N.P., Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e001012. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001012.
 6. Kasner M., Aleksandrov A.S., Westermann D., Lassner D., Gross M., von Haehling S. et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol*. 2013;168(5):4652–4657. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.185.
 7. Gevaert A.B., Mueller S., Winzer E.B., Duvinage A., Van de Heyning C.M., Pieske-Kraigher E.; OptimEx-Clin Study Group. Iron deficiency impacts diastolic function, aerobic exercise capacity, and patient phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A subanalysis of the optimex-clin study. *Front. Physiol*. 2022;12:757268. DOI: 10.3389/fphys.2021.757268.
 8. Elçioğlu B.C., Onur Baydar O., Kılıç A., Tefik N., Helvacı F., Gürsoy E. et al. Effects of iron deficiency on left ventricular functions in young women regardless of anemia: A speckle tracking echocardiography study. *Turk. J. Med. Sci*. 2022;52(3):754–761. DOI: 10.55730/1300-0144.5370.15.
 9. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EP-ОСН-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
 10. DuBrock H.M., AbouEzzeddine O.F., Redfield M.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201836. DOI: 10.1371/journal.pone.0201836.
 11. Ha Manh T., Do Anh D., Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *Egypt Heart J*. 2023;75(1):75. DOI: 10.1186/s43044-023-00401-1.
 12. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Leip E.P., Benjamin E.J., Wilson P.W. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol*. 2002;90(3):254–258. DOI:10.1016/s0002-9149(02)02464-5.
 13. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V., Sorimachi H., Obokata M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur. Heart J*. 2022;43(20):1941–1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
 14. Wang X., Wang X., Gong Y., Chen X., Zhong D., Zhu J. et al. Appraising the Causal Association between systemic iron status and heart failure risk: A Mendelian Randomisation Study. *Nutrients*. 2022;14(16):3258. DOI: 10.3390/nu14163258.
 15. Mikhail A., Brown C., Williams J.A., Mathrani V., Shrivastava R., Evans J. et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):345. DOI: 10.1186/s12882-017-0688-1.
 16. Cleland J.G.F. Defining iron deficiency in patients with heart failure. *Nat. Rev. Cardiol*. 2024;21(1):1–2. DOI: 10.1038/s41569-023-00951-6.
 17. Savarese G., von Haehling S., Butler J., Cleland J.G.F., Ponikowski P., Anker S.D. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2023;44(1):14–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac569.
 18. Cleland J.G.F., Kalra P.A., Pellicori P., Graham F.J., Foley P.W.X., Squire I.B. et al. IRONMAN Study Group. Intravenous iron for heart failure, iron deficiency definitions, and clinical response: the IRONMAN trial. *Eur. Heart J*. 2024;ehae086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae086.
 19. Graham F.J., Friday J.M., Pellicori P., Greenlaw N., Cleland J.G. Assessment of haemoglobin and serum markers of iron deficiency in people with cardiovascular disease. *Heart*. 2023;109(17):1294–1301. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-322145.
 20. Seo M., Yamada T., Tamaki S., Watanabe T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic significance of cardiac ¹²³I-MIBG SPECT imaging in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):655–668. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.003.

Информация о вкладе авторов

Енина Т.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи для публикации.
Широков Н.Е. – клинический отбор пациентов для исследования, выполнение эхокардиографии.
Петелина Т.И. – организация выполнения лабораторных исследований.
Горбатенко Е.А. – математическая обработка данных.
Костерин М.Д. – сбор и внесение данных.
Ярославская Е.И. – организация выполнения эхокардиографии.
Гапон Л.И. – окончательная правка и утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Енина Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0002-7443-2952>.

E-mail: enina_tn@mail.ru.

Широков Никита Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>.

E-mail: Shirokov.ne@mail.ru.

Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, руководитель научно-клинического лабораторного центра, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>.

E-mail: petelina@infarkta.net.

Горбатенко Елена Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инстру-

Information on the author contribution

Enina T.N. – study concept and design, data analysis and interpretation, writing an article for publication.
Shirokov N.E. – patient selection for the clinical trial, performing echocardiography.
Petelina T.I. – organization of laboratory tests.
Gorbatenko E.A. – mathematical data processing.
Kosterin M.D. – data collection and entry.
Yaroslavskaia E.I. – organization tests of echocardiography.
Gapon L.I. – final editing and approval of the manuscript for publication.

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

Information about the authors

Tatiana N. Enina, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0002-7443-2952>.

E-mail: enina_tn@mail.ru.

Nikita E. Shirokov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>.

E-mail: Shirokov.ne@mail.ru

Tatiana I. Petelina, Dr. Sci. (Med.), Head of Scientific and Clinical Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>.

E-mail: petelina@infarkta.net.

Elena A. Gorbatenko, Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>.

E-mail: elena@infarkta.net.

ментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>.
E-mail: elena@infarkta.net.

Костерин Михаил Дмитриевич, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0009-0008-5271-5071>.
E-mail: mishakosterintob@gmail.com.

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0003-1436-8853>.
E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.
E-mail: gapon@infarkta.net.

 **Енина Татьяна Николаевна**, e-mail: enina_tn@mail.ru.

Mikhail D. Kosterin, Research Assistant, Laboratory of Instrumental diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <http://orcid.org/0009-0008-5271-5071>.

E-mail: mishakosterintob@gmail.com.

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0003-1436-8853>.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Liydmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

E-mail: gapon@infarkta.net.

 **Tatiana N. Enina**, e-mail: enina_tn@mail.ru.

Received 03.06.2024;
review received 15.07.2024;
accepted for publication 14.11.2024.

Поступила 03.06.2024;
рецензия получена 15.07.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-84-91>
УДК 616.12-089-052:616.132.2-004.6:611.018.26-008.853.2

FoxP3+ T-регуляторные лимфоциты жировой ткани при различной выраженности коронарного атеросклероза у пациентов кардиохирургического профиля

А.А. Дмитриюков

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

Аннотация

Введение. T-регуляторные (T-reg) лимфоциты как главные модуляторы иммунитета, присутствующие в эктопических очагах жировой ткани, могут участвовать в патогенезе атеросклероза. На сегодняшний день отсутствует информация о содержании T-reg лимфоцитов, в особенности в эпикардимальной (ЭЖТ) и тимусной жировой (ТЖТ) ткани, у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Цель работы: изучить содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов периферической крови, ЭЖТ и ТЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. В исследование были включены 26 пациентов кардиохирургического профиля с коронарным атеросклерозом. Пациенты были поделены на 2 группы по уровню индекса Gensini Score (GS): группу с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5; n = 15) и группу без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5; n = 11). У всех пациентов методом проточной цитометрии с визуализацией определяли уровень ядерной транслокации FoxP3 и относительное содержание CD4+CD25^{hi}FoxP3 и CD4+CD25^{lo}FoxP3 T-reg лимфоцитов в периферической крови, ЭЖТ, ТЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ).

Результаты. Группа пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом характеризовалась статистически значимо более высокой медианой относительного содержания CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов (12,0 (6,5; 17,4) vs. 6,82 (3,32; 12,4) %; p = 0,031) и статистически значимо более низкой медианой уровня ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ТЖТ (30,82 (18,50; 40,80) vs. 51,91 (25,9; 71,00) %; p = 0,048). Выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями FoxP3 T-reg лимфоцитов в различных жировых депо и показателями липидного спектра (общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП)). Обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между клетками ЭЖТ и ТЖТ, в частности между относительным содержанием T-reg лимфоцитов и уровнем ядерной транслокации FoxP3.

Выводы. Для пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5 балла) характерно увеличение относительного содержания CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ТЖТ и снижение уровня ядерной транслокации FoxP3 в данной клеточной субпопуляции по сравнению с пациентами с умеренным атеросклерозом (GS ≤ 26,5 балла). Выявленные корреляционные взаимосвязи между относительным содержанием T-reg лимфоцитов и уровнем ядерной транслокации FoxP3 в ТЖТ и ЭЖТ свидетельствуют о возможном существовании рециркуляции T-reg лимфоцитов между указанными эктопическими жировыми депо.

Ключевые слова:

эпикардимальная жировая ткань; тимус; T-регуляторные лимфоциты; FoxP3; субклеточная локализация; проточная цитометрия с визуализацией; коронарный атеросклероз.

Финансирование:

работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043–1.

Соответствие принципам этики:

исследование было одобрено и проведено на базе Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 210 от 18.02.2021 г.). Дизайн был разработан в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дмитрюков Алексей Александрович, e-mail: aldmn9k@mail.ru.

Для цитирования:

Дмитрюков А.А. FoxP3+ T-регуляторные лимфоциты жировой ткани при различной выраженности коронарного атеросклероза у пациентов кардиохирургического профиля. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):84–91. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-84-91>.

FoxP3+ T-regulatory lymphocytes in adipose tissue of cardiac surgery patients with different severity of coronary atherosclerosis

Alexey A. Dmitriukov

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

Abstract

Introduction. T-regulatory (T-reg) lymphocytes as the main modulators of immunity, present in ectopic adipose tissue focuses, may be involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Currently there is a lack of data regarding T-reg lymphocyte counts, particularly in epicardial (EAT) and thymic adipose tissue (TAT) in patients with coronary atherosclerosis.

Aim: To study the contents of FoxP3+ T-regulatory lymphocytes of peripheral blood, epicardial and thymic adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis.

Materials and Methods. The study included a total of 26 cardiosurgical profile patients with coronary atherosclerosis. Patients were divided into two groups via Gensini Score (GS): first group with severe coronary atherosclerosis (GS > 26.5; $n = 15$) and second group without severe coronary atherosclerosis (GS ≤ 26.5; $n = 11$). In all patients, the levels of FoxP3 nuclear translocation and the relative content of CD4+CD25^{hi}FoxP3 and CD4+CD25^{lo}FoxP3 T-reg lymphocytes in peripheral blood, epicardial, thymic, and subcutaneous adipose tissue (SAT) were determined by flow cytometry with imaging.

Results. The group of patients with severe coronary atherosclerosis was characterised by a statistically significant higher median of relative content of CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-lymphocytes (12.0 (6.5; 17.4) vs. 6.82 (3.32; 12.4) %; $p = 0.031$) and statistically significant lower median of nuclear translocation level of FoxP3 in CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-lymphocytes in TAT (30.82 (18.50; 40.80) vs. 51.91 (25.9; 71.00) %; $p = 0.048$). Statistically significant correlations between FoxP3 T-reg lymphocyte parameters in different adipose depots and lipid spectrum markers (TC, HDL-C) were found. There were inverse correlations found between EAT and TAT, in particular, between the relative contents of T-reg lymphocytes and of the FoxP3 nuclear translocation level.

Conclusion. Patients with severe coronary atherosclerosis (GS > 26.5 points) were characterised by an increased relative content of CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-lymphocytes in thymic adipose tissue and a decreased level of FoxP3 nuclear translocation in this cell subpopulation compared to patients with moderate atherosclerosis (GS ≤ 26.5 points). Identified correlations between relative content of T-reg lymphocytes and the level of FoxP3 nuclear translocation in thymic and epicardial adipose tissues suggest potential existence of T-reg lymphocyte recirculation in-between these ectopic adipose depots.

Keywords:

epicardial adipose tissue; thymus; T-regulatory lymphocytes; FoxP3; subcellular localization; imaging flow cytometry; coronary atherosclerosis.

Funding:

the study was performed in the framework of fundamental research No. 122020300043-1.

Compliance with ethical standards:

the study was approved and conducted on the basis of the Research Institute of Cardiology – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 210 from 18.02.2021). The design was developed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 of 19.06.2003. All patients were asked to sign an informed consent to participate in the study.

For citation:

Dmitriukov A.A. FoxP3+ T-regulatory lymphocytes in adipose tissue of cardiac surgery patients with different severity of coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):84–91. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-84-91>.

Введение

В последние годы все больше внимания уделяется роли жировой ткани в возникновении и прогрессировании метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, например, висцеральный жир имеет наибольшую взаимосвязь с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в то время как подкожная жировая ткань (ПЖТ) вносит незначительный вклад в метаболические нарушения [1]. Висцеральный жир можно подразделить на три основных компартмента по локализации: внутрибрюшной, внутритазовый и внутригрудной. Последний из них наименее изучен, так как, с одной стороны, он труднодоступен с точки зрения инвазивных методик, а с другой стороны, невозможно экстраполировать на человека данные, полученные в экспериментах на животных, из-за видоспецифичных различий в распределении жировых депо.

Самое жировое депо часто вовлечено в патологический процесс как на системном, так и на локальном уровне через паракринное воздействие адипоцитокинов и хемокинов, особенно в случаях общего кровоснабжения с очагом патогенеза. Одним из таких депо является эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ). Она составляет до 15% от массы сердца, расположена внутри от висцерального листка перикарда и непосредственно прилежит к миокарду, кровоснабжается вместе с ним от коронарных артерий, а также имеет общую с миокардом микроциркуляцию, что облегчает паракринное взаимодействие [2]. Следует отметить, что ЭЖТ отличается по своему секретому даже от ближайшего депо – перикардиальной жировой ткани. На уровне метаболизма ЭЖТ является основным источником жирных кислот для экстренных энергозатрат миокарда, а также имеет термогенин, характерный для бурой и бежевой жировой ткани [3]. Учитывая, что такие параметры ЭЖТ, как толщина и содержание адипоцитокинов тесно связаны с течением заболевания, имеются предпосылки для того, чтобы предположить активное участие ЭЖТ в регуляции иммунометаболизма и способности ЭЖТ как уникального депо с приорганной локализацией, оказывать непосредственное влияние на атерогенез.

Известным фактом является вклад воспаления в патогенез коронарного атеросклероза [4]. Одним из ключевых регуляторов воспаления на клеточном уровне выступают Т-регуляторные лимфоциты (T-reg) с фенотипом CD4+CD25^{hi}FoxP3+. T-reg лимфоциты изначально считались клетками тимического происхождения, и именно они, как впоследствии оказалось, представляют большую часть популяции FoxP3+ T-лимфоцитов (до 90%), в то время как в висцеральной жировой ткани они могут составлять до 50% от популяции всех T-лимфоцитов. Основной теорией возникновения T-reg лимфоцитов в жировой ткани является миграция их предшественников из тимуса в эмбриональный период и конвенционных T-лимфоцитов из периферической крови [5]. В то же время существуют противоположные данные, свидетельствующие о том, что T-лимфоциты с фенотипом CD25^{low} в жировой ткани могут быть не только периферического происхождения [6]. Также следует отметить, что миграция и созревание T-reg лимфоцитов жировой ткани является многоступенчатым, зачастую нелинейным процессом под непрерывной модуляцией со стороны адипоцитов [7].

Популяция T-reg лимфоцитов гетерогенна не только по выраженности экспрессии молекулы CD25, но и

по уровню транслокации транскрипционного фактора FoxP3. Гетерогенность данных параметров можно объяснить с двух основных позиций. Во-первых, это источник клеточного происхождения, делящий T-reg лимфоциты на два основных пула: тимические и периферические. T-reg лимфоциты тимического происхождения изначально имеют более высокие уровни ядерной транслокации FoxP3, что, в свою очередь, обеспечивает повышенную экспрессию молекулы CD25 (CD4+CD25^{high}FoxP3+). Данный фенотип позволяет T-reg лимфоцитам выполнять иммуносупрессорную функцию на ранних этапах, благодаря способности CD25 к связыванию IL-2. T-reg лимфоциты периферического происхождения (CD4+CD25^{low}FoxP3+), напротив, циркулируют на периферии в неактивированном состоянии и имеют цитоплазматическую локализацию транскрипционного фактора FoxP3. Однако при соответствующих условиях, таких как встреча таргетного антигена в должной концентрации и под воздействием клеточного и цитокинового окружения, свидетельствующего о текущем воспалении, T-reg лимфоциты периферического происхождения претерпевают ядерную транслокацию FoxP3 из цитоплазмы. Ядерная транслокация является обязательным фактором индукции иммуносупрессорных функций и влечет за собой повышенную экспрессию CD25, а также снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4 и фактора некроза опухоли (TNF-α).

Другим фактором, влияющим на гетерогенность клеточных фенотипов T-reg лимфоцитов, является их функциональное истощение как при клеточном старении, так и при длительной борьбе с воспалением. Известно, что морфофункциональное истощение T-reg лимфоцитов любого происхождения сопровождается снижением экспрессии молекулы CD25 и далеко не всегда ведет к клеточной гибели. Таким образом, субклеточная локализация транскрипционного фактора FoxP3 в ассоциации с выраженностью экспрессии молекулы CD25 позволяют судить о вовлеченности пула T-reg лимфоцитов в иммуносупрессорный процесс в заданном компартменте жировой ткани [8].

Тимус и ТЖТ также мало изучены, в особенности у пожилых пациентов с атеросклерозом. Тимус является ключевым органом T-лимфоцитарного онтогенеза и играет важную роль в оптимизации функции иммунной системы на протяжении всей жизни. Кроме того, известно, что тимус играет роль не только на ранних этапах формирования и отбора T-reg лимфоцитов, но и в течение всего последующего жизненного цикла клетки. Особый интерес имеет рециркуляция T-reg лимфоцитов, которая жизненно необходима для поддержания как самого тимуса, так и рециркулирующих клеток. Было показано, что рециркулирующие T-reg лимфоциты способствуют регенерации тимуса при его повреждениях, в особенности у молодых особей [9]. С другой стороны, T-reg лимфоциты аналогично проходят через рестимуляцию тимическими эпителиальными клетками в ассоциации с геном AIRE [11]. Несмотря на общепризнанный факт возрастной инволюции тимуса, сопровождающейся замещением эпителиальной ткани жировой, показано, что тимус продолжает выполнять свои иммунные функции даже в зрелом возрасте. Жировая инволюция тимуса обусловлена воздействием множества факторов, каждый из которых вносит по-своему особый вклад на различных этапах старения. Так, основными факторами инволюции тимуса являются ин-

фекционный стресс, половые гормоны, гормоны тимуса; но особый интерес представляет инволюция, обусловленная экспансией адипоцитов. Известно, что адипоциты, в частности при ожирении, способствуют снижению позитивных факторов, тормозящих инволюцию тимуса, а также продукции негативных факторов, напротив, способствующих ускоренной инволюции [12]. Данное наблюдение подчеркивает общность взаимосвязи инволюции тимуса и коронарного атеросклероза через метаболическое нарушение липидного обмена. При этом атеросклероз в целом ассоциируется с более выраженным снижением функции тимуса [13, 14]. При этом присутствие T-reg лимфоцитов в ТЖТ, ключевые параметры их иммуносупрессорного состояния и их взаимосвязи с метаболическим и воспалительным профилем пациентов, а также с выраженностью коронарного атеросклероза до сих пор не описаны.

Цель исследования: изучить содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов периферической крови, ЭЖТ и ТЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

По дизайну данное изыскание является одноцентровым, одномоментным, сравнительным, наблюдательным исследованием.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет; показания для проведения операции на открытом сердце (операция аортокоронарного шунтирования или протезирование аортального клапана); наличие данных селективной коронарографии.

Критерии исключения: любое острое сердечно-сосудистое заболевание или аортокоронарное шунтирование, перенесенные менее 6 мес. назад; любое острое воспалительное заболевание, перенесенное менее 1 мес. назад; тяжелая сопутствующая патология или онкологическое заболевание; отказ от участия в исследовании.

В исследовании были использованы данные 26 пациентов кардиохирургического профиля, из них 20 мужчин в возрасте 63,5 [55,0; 66,5] года и 6 женщин в возрасте 62,5 [57,0; 71,0] года. В ходе исследования для разделения пациентов на группы по выраженности коронарного атеросклероза был применен Gensini Score (GS) – широко распространенный индекс ангиографической оценки степени васкулярного стеноза. Расчет медианы GS был проведен на базе расширенной выборки пациентов кардиохирургического профиля. Медиана GS составила 26,5 балла. В группу с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5) вошли 15 пациентов, в группу сравнения – 11 пациентов без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5), таблица 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of recruited patients

Параметры	Группа пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5; n = 15)	Группа пациентов без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5; n = 11)	p
Пол (мужчины/женщины)	14/1	6/5	0,020
Возраст, лет	63,0 (55,0; 68,0)	64,0 (53,0; 66,0)	0,849
Пациенты с артериальной гипертензией, n (%)	14 (93,3)	9 (81,8)	0,384

Окончание табл. 5
End of table5

Параметры	Группа пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5; n = 15)	Группа пациентов без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5; n = 11)	p
Длительность артериальной гипертензии, лет	15,0 (5,0; 17,0)	9,5 (5,0; 15,0)	0,567
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n (%)	3 (20,0)	2 (18,1)	0,629
Длительность сахарного диабета 2-го типа, лет	0,0 (0,0; 7,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,776
Индекс массы тела, кг/м ²	29,3 (28,0; 31,9)	29,0 (27,2; 31,6)	0,984
Окружность талии, см	103,0 (97,0; 111,0)	105,1 (101,1; 113,0)	0,795
Прием статинов, n (%)	15 (100,0)	7 (63,6)	0,002

У пациентов было проведено взятие периферической крови за сутки до оперативного вмешательства для последующего получения мононуклеарной фракции лейкоцитов на градиенте плотности. Из образцов ТЖТ, ЭЖТ и ПЖТ, полученных в ходе операции, ферментативным методом была выделена стромально-сосудистая фракция. Для фенотипирования FoxP3+ T-лимфоцитов были использованы FITC-меченые анти-CD4, PE-меченые анти-CD25 моноклональные антитела и APC-Cy7-меченые анти-CD45 моноклональные антитела (BD eBiosciences, США). После окрашивания поверхностных маркеров клетки были подвержены фиксации и пермеабиллизации с помощью специализированных буферных растворов, предназначенных для детекции внутриядерных маркеров (eBioscience, США). Затем клетки были проинкубированы с AF647-мечеными анти-FoxP3 антителами (BD eBiosciences, США), зафиксированы и окрашены ДНК-тропным красителем 7-аминоактиномицином D (7-AAD). Сбор клеток был проведен на приборе Amnis FlowSight с лазерами 488 нм и 642 нм в программе INSPIRE. При помощи программы IDEAS 2.0 было оценено относительное содержание CD4+CD25^{hi}FoxP3 и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ T-лимфоцитов, а также уровень ядерной локализации FoxP3 в них. Для определения уровня ядерной локализации FoxP3 был применен мастер для анализа изображения Nuclear Localization Wizard.

Также в исследование вошли данные антропометрии (индекс массы тела, окружность талии, индекс висцерального ожирения), данные эхокардиографии (толщина ЭЖТ), показатели углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин), липидного спектра (содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС-ЛВП и ХС-ЛНП)).

Статистическая обработка была проведена в программе STATISTICA 12.0. Количественные показатели были представлены медианой, нижним и верхним квартилями Me (Q₁; Q₃). Для сравнения количественных показателей в 2 независимых группах был применен непараметрический критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели сравнивались в этих группах с помощью точного критерия Фишера. Для исследования взаимосвязей между количественными показателями в общей группе был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят за 0,05.

Результаты

Сравнение групп пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза показало статистически значимые различия как на уровне метаболических параметров, так и на клеточном уровне. В группе с выраженным коронарным атеросклерозом медиана относительного содержания CD4+CD25^{hi}FoxP3 Т-лимфоцитов в ТЖТ была выше по сравнению с пациентами группы без выраженного коронарного атеросклероза (12,0 [6,5; 17,4] vs. 6,82 [3,32; 12,4] %; $p = 0,031$), таблица 2. Однако медиана доли клеток с ядерной транслокацией FoxP3 в

ТЖТ группы с выраженным атеросклерозом, наоборот, была ниже (30,82 [18,50; 40,80] vs. 51,91 [25,9; 71,00] %; $p = 0,048$), таблица 3.

Метаболические параметры в группах пациентов с различным уровнем GS, за исключением ХС-ЛВП, статистически значимо не различались. Пациенты с выраженным коронарным атеросклерозом характеризовались статистически значимо более низкой медианой уровня ХС-ЛВП по сравнению с пациентами группы с менее выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (0,98 [0,83; 1,10] vs. 1,08 [1,00; 1,36] мм; $p < 0,001$), таблица 4.

Таблица 2. Относительное содержание субпопуляций FoxP3+ лимфоцитов у пациентов, включенных в исследование, $Me (Q_1; Q_3)$
Table 2. Content of FoxP3+ lymphocyte subpopulations of recruited patients, $Me (Q_1; Q_3)$

Параметры	Группа пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5; n = 15)	Группа пациентов без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5; n = 11)	p
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты, % кровь	5,98 (4,41; 6,69)	6,19 (5,05; 7,55)	0,824
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты, % кровь	0,88 (0,61; 1,49)	1,36 (0,76; 1,53)	0,534
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты, % ЭЖТ	15,70 (7,64; 17,90)	10,50 (7,30; 14,90)	0,533
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты, % ЭЖТ	3,33 (2,53; 9,94)	7,53 (4,01; 12,30)	0,177
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты, % ПЖТ	15,80 (8,51; 20,00)	8,76 (4,16; 19,50)	0,336
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты, % ПЖТ	4,58 (1,79; 8,94)	6,37 (3,09; 13,10)	0,377
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты, % ТЖТ	9,44 (6,45; 17,40)	4,87 (3,32; 12,40)	0,031
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты, % ТЖТ	4,50 (2,16; 6,70)	2,55 (0,67; 8,14)	0,533

Примечание: ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ТЖТ – тимусная жировая ткань; указана доля клеток от общей популяции CD4+ Т-лимфоцитов.

Таблица 3. Относительное содержание CD25^{hi} и CD25^{lo} Т-лимфоцитов с ядерной локализацией FoxP3
Table 3. Relative content of CD25^{hi} and CD25^{lo} T-lymphocytes with nuclear localization of FoxP3

Параметры	Группа пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5; n = 15)	Группа пациентов без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5; n = 11)	p
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % кровь	95,60 (78,20; 97,20)	86,15 (62,45; 94,10)	0,286
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % кровь	79,50 (71,20; 92,00)	82,20 (58,70; 90,95)	0,505
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % ЭЖТ	19,20 (11,80; 27,20)	32,00 (5,08; 37,20)	0,466
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % ЭЖТ	26,10 (14,50; 33,00)	15,00 (5,26; 26,90)	0,242
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % ПЖТ	16,70 (0,00; 33,00)	14,30 (7,81; 34,90)	0,875
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % ПЖТ	14,30 (0,00; 22,80)	16,40 (0,00; 40,00)	0,322
CD25 ^{hi} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % ТЖТ	26,00 (18,50; 40,80)	51,40 (25,90; 71,00)	0,048
CD25 ^{lo} Т-лимфоциты с ядерной локализацией FoxP3, % ТЖТ	16,80 (10,80; 23,90)	27,30 (11,70; 42,90)	0,253

Примечание: ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ТЖТ – тимусная жировая ткань; указана доля клеток от всех CD25^{hi} или CD25^{lo} Т-лимфоцитов соответственно.

Таблица 4. Метаболические параметры пациентов, включенных в исследование, $Me (Q_1; Q_3)$
Table 4. Metabolic parameters of recruited patients, $Me (Q_1; Q_3)$

Параметры	Группа пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5; n = 15)	Группа пациентов без выраженного коронарного атеросклероза (GS ≤ 26,5; n = 11)	p
Глюкоза натощак, мМ	6,57 (5,49; 7,37)	5,65 (5,33; 6,68)	0,177
Гликированный гемоглобин, %	6,14 (5,88; 8,27)	5,93 (5,32; 6,41)	0,182
Триглицериды, мМ	1,15 (0,97; 1,99)	1,32 (1,22; 2,17)	0,543
Общий холестерол, мМ	3,80 (2,87; 4,03)	5,11 (3,09; 5,66)	0,082
Холестерол ЛВП, мМ	0,98 (0,84; 1,07)	1,17 (1,07; 1,56)	0,015
Холестерол ЛНП, мМ	1,90 (1,40; 2,45)	3,18 (1,70; 3,70)	0,059

В результате корреляционного анализа в группе с выраженным коронарным атеросклерозом были выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи между относительным содержанием CD4+CD25^{lo}FoxP3+ Т-лимфоцитов в ПЖТ и ЭЖТ ($r_s = 0,536$; $p = 0,039$), а также между уров-

нями ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3+ Т-лимфоцитах в ПЖТ и CD4+CD25^{hi}FoxP3 Т-лимфоцитах в ЭЖТ ($r_s = 0,598$; $p = 0,018$). Уровень ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{hi}FoxP3 Т-лимфоцитов в ТЖТ был статистически значимо связан с относительным содержа-

нием CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ЭЖТ ($r_s = 0,631$; $p = 0,011$). Содержание ОХ было статистически значимо обратно связано с уровнем ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3+ T-лимфоцитах в ЭЖТ ($r_s = -0,622$; $p = 0,023$).

В группе сравнения были выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи между относительными содержаниями CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ТЖТ с CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитами в ЭЖТ ($r_s = 0,673$; $p = 0,023$), с CD4+CD25^{lo}FoxP3+ T-лимфоцитами в ЭЖТ ($r_s = 0,682$; $p = 0,020$), а также обратные взаимосвязи относительного содержания CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ТЖТ с уровнем ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{hi}FoxP3 ($r_s = -0,761$; $p = 0,006$) и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ ($r_s = -0,790$; $p = 0,004$) T-лимфоцитов в ЭЖТ. В ЭЖТ уровни ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{lo}FoxP3+ T-лимфоцитов были обратно связаны с относительным содержанием CD4+CD25^{hi}FoxP3 ($r_s = -0,662$; $p = 0,026$) и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ ($r_s = -0,858$; $p = 0,012$) T-лимфоцитов. Уровень ХС-ЛВП был статистически значимо прямо связан с относительным содержанием CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ЭЖТ ($r_s = 0,665$; $p = 0,026$).

Для обеих групп пациентов были выявлены общие статистически значимые прямые корреляции между уровнем ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоцитов в ЭЖТ с уровнями ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{hi}FoxP3 ($r_s = 0,920$; $p < 0,001$ vs. $r_s = 0,738$; $p = 0,010$) и CD4+CD25^{lo}FoxP3 ($r_s = 0,581$; $p = 0,023$ vs. $r_s = 0,647$; $p = 0,031$) T-лимфоцитов в ТЖТ, а также с уровнем ядерной транслокации FoxP3 CD4+CD25^{hi}FoxP3 ($r_s = 0,659$; $p = 0,038$ vs. $r_s = 0,762$; $p = 0,028$) T-лимфоцитов в периферической крови.

Обсуждение

Полученные в результате исследования данные показали, что эпикардальное, тимусное и подкожное жировое депо у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза имеют существенные различия, причем особый интерес представляют различия в наборе корреляционных взаимосвязей между группами, свидетельствующие о механизмах иммунометаболической регуляции между жировыми депо.

В недавно опубликованных статьях описаны механизмы рециркуляции T-reg лимфоцитов в экспериментах на мышах. Так, предполагается, что CD4+CD25^{hi}FoxP3 T-лимфоциты центрального происхождения и CD4+CD25^{lo}FoxP3 T-лимфоциты с периферии мигрируют в неиммунные органы, в том числе в жировые депо. Далее при наличии воспаления они претерпевают морфофункциональные изменения с транслокацией транскрипционного фактора FoxP3 в ядро и увеличением экспрессии молекулы CD25. При последующем функциональном истощении T-reg лимфоциты частично теряют экспрессию CD25 и рециркулируют обратно в тимус, где они способны ингибировать образование T-reg лимфоцитов de novo, что может быть обратной негативной петлей в иммунной регуляции воспалительного аспекта атерогенеза [6, 15].

Несмотря на то, что наблюдения, представленные в данных литературы, были произведены на мышах, и рециркуляция была отмечена для периферических T-reg лимфоцитов и оси селезенка-тимус, наши результаты, полученные на жировой ткани, также отчасти согласуются с

гипотезой о важной роли рециркуляции T-reg лимфоцитов. Так, например, положительная корреляция уровней ядерной транслокации FoxP3 между ЭЖТ и ТЖТ в группе с выраженным атеросклерозом может отражать возврат клеток, прошедших активацию в ЭЖТ, обратно в тимус. В группе сравнения, напротив, достаточное относительное содержание T-reg лимфоцитов позволяет сдерживать воспалительный процесс, и меньшая фракция клеток претерпевает ядерную транслокацию FoxP3, что играет роль в частичной компенсации воспаления. Показательна взаимосвязь уровня ядерной транслокации FoxP3 в периферической крови с ЭЖТ для обеих групп как промежуточный этап миграции T-reg лимфоцитов, что может рассматриваться в качестве перспективного маркера состояния иммунорегуляции у пациентов с атеросклерозом. Несмотря на то, что рециркулировавшие и функционально истощенные T-reg лимфоциты ингибируют развитие новых регуляторных клеток, как было сказано ранее, сама рециркуляция и контакт с тимическими эпителиальными клетками и AIRE необходимы для рестимуляции T-reg лимфоцитов и поддержания их иммуносупрессорного потенциала. Таким образом, можно предполагать существование обязательной рециркуляции как минимум периферических T-reg лимфоцитов между всеми иммунными и неиммунными депо с двумя основными целями: во-первых, для повторной рестимуляции T-reg лимфоцитов продуктами гена AIRE и тимическими эпителиальными клетками [11]; во-вторых, для ограничения и регуляции пророста T-reg лимфоцитов, образующихся de novo [6]. Возможно, избыточное накопление морфофункционально истощенных клеток является одним из ключевых факторов, влияющих на нарушение баланса количественных и качественных параметров T-reg лимфоцитов в сторону избытка клеток с низким иммуносупрессорным потенциалом. В то же время механизмы связи уровней ядерной транслокации FoxP3 между ПЖТ и ЭЖТ требуют более глубокого изучения. Не совсем понятно, чем вызвана возможная ретенция T-reg лимфоцитов в жировом депо, наименее связанном с метаболическими отклонениями. Если будущие наблюдения подтвердят общность факторов, удерживающих T-reg лимфоциты в различных жировых депо, а также сам клеточный профиль, то будут все основания расширить источник коронарного атерогенеза с оси ЭЖТ-ТЖТ до всей висцеральной жировой ткани в целом, с точки зрения рециркуляции истощенных T-reg лимфоцитов.

Выявленные корреляции с ОХ и ХС-ЛВП, вероятнее всего, связаны с базисными механизмами патогенеза атеросклероза и являются косвенными. В то же время существуют данные о селективном выживании T-reg лимфоцитов в средах с высокой концентрацией ХС-ЛВП и о важной роли ХС-ЛВП в поддержании их жизнеспособности [16]. В частности, T-reg лимфоциты обладают повышенной экспрессией скавенджер-рецепторов (SR-BI/BII), способствующих ускоренному захвату и интернализации ХС-ЛВП. Несмотря на то, что T-reg лимфоциты используют в питании также глюкозу и свободные жирные кислоты, было установлено, что ХС-ЛВП играет важную роль в усиленном окислительном фосфорилировании и генерации АТФ. Более того, мыши с отсутствием гена, кодирующего SR-BI, имели аутоиммунные заболевания, схожие с нарушениями, вызываемыми мутациями транскрипционного фактора FoxP3 и селективной деплецией T-reg лимфоцитов, и компенсировали низкую выживаемость T-reg

лимфоцитов их усиленной экспансией [16, 17]. Помимо прочего установлено, что ХС-ЛВП обладает выраженными иммуномодуляторными свойствами в отношении CD4+ Т-лимфоцитов в целом.

Аналогично Т-reg лимфоцитам мутации, снижающие клеточный захват ХС-ЛВП, ингибируют развитие как тимических, так и циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов. Также ХС-ЛВП способствует увеличению клеточной активации через Т-клеточный рецептор, благодаря усилению ко-стимуляционного сигналинга. В то же время важно подчеркнуть, что ХС-ЛВП обеспечивает атеропротективный эффект через воздействие на различные клеточные субпопуляции Т-лимфоцитов. Так, ХС-ЛВП увеличивает протективный эффект со стороны Т-reg лимфоцитов и, напротив, снижает проатерогенный эффект со стороны Th1, Th17 и Tfh [17, 18]. Не менее интересным фактом является то, что ХС-ЛВП практически не влияет на выживаемость и пролиферацию клеток памяти и наивных клеток, в то время как клетки, прошедшие активацию, напротив, многократно повышают уровень окислительного фосфорилирования, затраты на которое покрываются интернализированными эфирами холестерина. Этим объясняется тот факт, что влияние ХС-ЛВП преимущественно оказывается на периферические Т-reg лимфоциты. Таким образом, Т-reg лимфоциты в группе пациентов без выраженного атеросклероза, с более высоким содержанием ХС-ЛВП, вероятно, обладают значимым преимуществом в выживании, иммунорегуляторных свойствах и метаболической активности по сравнению с пациентами с более выраженным атеросклерозом. Тем не менее, вклад показателей липидного спектра на адипоз-резидентные Т-reg лимфоциты требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. AlZaim I., Hammoud S.H., Al-Koussa H., Ghazi A., Eid A.H., El-Yazbi A.F. Adipose tissue immunomodulation: A novel therapeutic approach in cardiovascular and metabolic diseases. *J. Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:1–40. DOI: 10.3389/fcvm.2020.602088.
2. Napoli G., Pergola V., Basile P., De Feo D., Bertrando F., Baggiano A. et al. Epicardial and pericoronary adipose tissue, coronary inflammation, and acute coronary syndromes. *J. Clin. Med.* 2023;12(23):7212. DOI: 10.3390/jcm12237212.
3. Song Y., Tan Y., Deng M., Shan W., Zheng W., Zhang B. et al. Epicardial adipose tissue, metabolic disorders, and cardiovascular diseases: recent advances classified by research methodologies. *MedComm.* 2023;4:e413. DOI: 10.1002/mco2.413.
4. Kologrivova I.V., Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kravchenko E.S., Kharitonova O.A. et al. Association of epicardial adipose tissue adipocytes hypertrophy with biomarkers of low-grade inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with coronary artery disease. *Biomedicines.* 2023;11(2):241. DOI: 10.3390/biomedicines11020241.
5. Sivasami P., Li C. derivation and differentiation of adipose-tissue regulatory T cells: a stepwise, multi-site process. *Front. Immunol.* 2020;11:599277. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599277.
6. Palatella M., Guillaume S.M., Linterman M.A., Huehn J. The dark side of T-reg during aging. *Front. Immunol.* 2022;13:940705. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940705.
7. Yu Y., Bai H., Wu F., Chen J., Li B., Li Y. Tissue adaptation of regulatory T cells in adipose tissue. *Eur. J. Immunol.* 2022;52(12):1898–1908. DOI: 10.1002/eji.202149527.
8. Magg T., Mannert J., Ellwart J.W., Schmid I., Albert M.H. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2012;42(6):1627–1638. DOI: 10.1002/eji.201141838.
9. Lemarquis A.L.L., Kousa A., Argyropoulos K.V., Jahn L., Gipson B., Serano-Marin L. et al. Recirculating regulatory T cells mediate thymic regeneration in a ZFP36L1 and amphiregulin dependent manner. *Blood.* 2023;142(Suppl_1):457. DOI: 10.1182/blood-2023-183036.

Ограничения исследования и дальнейшие перспективы

Основным ограничением данного исследования является его малый объем выборки, обусловленный пилотным характером работы. Также представляется невозможным представить данные пациентов с идеально чистыми коронарными сосудами и отсутствием сопутствующих факторов, косвенно влияющих на локальное воспаление. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для персонализации диагностических подходов при выделении групп риска пациентов и разработки новых подходов иммуномодулирующей терапии у больных с коронарным атеросклерозом.

Выводы

Для пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (GS > 26,5 балла) характерно увеличение относительного содержания CD4+CD25^{hi}FoxP3 Т-лимфоцитов в ТЖТ и снижение уровня ядерной транслокации FoxP3 в данной клеточной субпопуляции по сравнению с пациентами с умеренным атеросклерозом (GS ≤ 26,5 балла). Выявленные корреляционные взаимосвязи между относительным содержанием Т-reg лимфоцитов и уровнем ядерной транслокации FoxP3 в ТЖТ и ЭЖТ свидетельствуют о возможном существовании рециркуляции Т-reg лимфоцитов между указанными эктопическими жировыми депо.

Благодарности

Автор выражает благодарность научному руководителю И.В. Кологривовой, внесшей неоценимый вклад в работу на всех этапах данного исследования.

10. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Харитоновна О.А., Трубачева О.А., Кравченко Е.С. Циркулирующие FoxP3+ Т-лимфоциты при хронической ишемической болезни сердца: взаимосвязь с тяжестью атеросклероза и состоянием обмена липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(2):45–51.
11. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S. Circulating FoxP3+ T-lymphocytes in chronic coronary artery disease: Associations with the severity of atherosclerosis and lipid metabolism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(2):45–51. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51.
12. Charaix J., Borelli A., Santamaria J.C., Chasson L., Giraud M., Sergé A. et al. Recirculating Foxp3⁺ regulatory T cells are restimulated in the thymus under Aire control. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(7):355. DOI: 10.1007/s00018-022-04328-9.
13. Dooley J., Liston A. Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue. *Eur. J. Immunol.* 2012;42(5):1073–1079. DOI: 10.1002/eji.201142305.
14. Козлов В.А. Определяющая роль тимуса в иммунопатогенезе аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний. *Медицинская иммунология.* 2023;25(1):39–58.
15. Kozlov V.A. Determining role of thymus in immune pathogenesis of autoimmune, oncological and infectious diseases. *Medical Immunology (Russia).* 2023;25(1):39–58. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-DRO-2591.
16. Dai X., Zhang D., Wang C., Wu Z., Liang C. The pivotal role of thymus in atherosclerosis mediated by immune and inflammatory response. *Int. J. Med. Sci.* 2018;15(13):1555–1563. DOI: 10.7150/ijms.27238.
17. Thiault N., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Peralas C. et al. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat. Immunol.* 2015;16(6):628–634. DOI: 10.1038/ni.3150.
18. Rueda C.M., Rodríguez-Perea A.L., Moreno-Fernandez M., Jackson C.M., Melchior J.T., Davidson W.S. et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J. Lipid. Res.* 2017;58(8):1514–1523. DOI: 10.1194/jlr.M072835.

17. Atehortua L., Davidson W.S., Chougnet C.A. Interactions between HDL and CD4+ T Cells: A novel understanding of HDL anti-inflammatory properties. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024;44(6):1191–1201. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.320851.
18. Saravia J., Zeng H., Dhungana Y., Bastardo Blanco D., Nguyen T.M., Chapman N.M. et al. Homeostasis and transitional activation of regulatory T cells require c-Myc. *Sci. Adv.* 2020;6(1):eaaw6443. DOI: 10.1126/sciadv.aaw6443.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest: the author does not declare a conflict of interest.

Сведения об авторе

Дмитрюков Алексей Александрович, младший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6924-966X>.
E-mail: aldmn9k@mail.ru.

 **Дмитрюков Алексей Александрович**, e-mail: aldmn9k@mail.ru.

Поступила 29.08.2024;
рецензия получена 21.10.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information about the author

Alexey A. Dmitriukov, Junior Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-6924-966X>.
E-mail: aldmn9k@mail.ru.

 **Alexey A. Dmitriukov**, e-mail: aldmn9k@mail.ru.

Received 29.08.2024;
review received 21.10.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-92-99>
УДК 616.24-073.756.8

Диагностическое значение карт плотности легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы

А.В. Бормышев, Т.Г. Морозова, А.В. Ковалёв

Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СГМУ Минздрава России),
214019, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

Аннотация

Цель исследования: оценить диагностическое значение карт плотности легочной ткани, согласно данным компьютерной томографии (КТ), у пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы.

Материал и методы. Обследованы 78 больных в возрасте $47 \pm 5,8$ года, находящихся в отделении реанимации, в том числе 45 (57,7%) мужчин, 33 (42,3%) женщины. Всем пациентам выполнена КТ органов грудной клетки (ОГК) с оценкой карт плотности легочной ткани на аппарате GE REVOLUTION EVO, 64 среза, с напряжением от 80 до 120 кВ в зависимости от телосложения пациента, с оценкой карт плотности легочной ткани. Обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок с применением непараметрических критериев.

Результаты. В основе методологии анализа данных карт плотности легочной ткани лежал суммационный количественный показатель: интерстициальные изменения (%) + процесс консолидации (%) + отсутствие аэрации (%). Несмотря на то, что у 53 пациентов не было изменений в легочной ткани, согласно результатам КТ ОГК, у 25 (47,2%) из них, по данным карты плотности легочной ткани, количественные показатели составляли от 14 до 25%. Качественная картина плотности характеризовалась неомогенностью паттерна паренхимы легких по задне-базальным, центральным отделам. У 25 (32,1%) больных из 78, по результатам КТ легких, установлены II ($n = 19$) и III ($n = 6$) стадии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Согласно данным карт плотности легочной ткани, у 14 (73,6%) из 19 больных качественный паттерн характеризовался выраженной диффузной неомогенностью легочной паренхимы. Количественные показатели карт плотности легочной ткани при синдроме острого легочного повреждения (СОЛП) составляли более 26%, что коррелировало с отрицательной клинико-лабораторной динамикой.

Выводы: 1. Для получения результатов карт плотности легочной ткани при КТ у пациентов с СОЛП необходимо оценивать общую сумму: интерстициальные изменения (%) + процесс консолидации (%) + отсутствие аэрации (%).
2. Суммационные количественные показатели от 14 до 25% соответствовали отрицательной клинической симптоматике (одышка, цианоз, тахипноэ), снижению парциального давления кислорода в артериальной крови ($p < 0,05$).
3. Увеличение процента суммационного количественного показателя карт плотности легочной ткани сопровождалось отрицательной лабораторной динамикой (повышение pCO_2 , снижение pO_2 , повышение лактата крови).
4. При суммационном количественном показателе карт плотности легочной ткани более 26% увеличивалась частота встречаемости КТ-признаков в легочной ткани, по данным нативного исследования, что свидетельствовало о ранее неблагоприятном течении СОЛП.

Ключевые слова:	компьютерная томография; карты плотности легочной ткани; синдром острого легочного повреждения.
Финансирование:	бюджетное финансирование.
Соответствие принципам этики:	работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 09. 09. 2023 г.).

✉ Бормышев Алексей Викторович, e-mail: aleksei-bormyshev@mail.ru.

Для цитирования:

Бормышев А.В., Морозова Т.Г., Ковалёв А.В. Диагностическое значение карт плотности легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):92–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-92-99>.

Diagnostic value of lung tissue density maps based on computed tomography data in patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital

Alexey V. Bormyshev, Tatyana G. Morozova, Aleksey V. Kovalev

Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (SSMU),

28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russian Federation

Abstract

Aim: To assess the diagnostic value of lung tissue density maps based on computed tomography (CT) in patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital.

Material and Methods. 78 patients in the intensive care unit were examined. Patients underwent CT scans of the chest with an assessment of lung tissue density maps. Age: $47 \pm 5,8$ years, 45 (57.7%) men, 33 (42.3%) women. CT scan was performed on GE EVOLUTION EVO device, 64 sections, with a voltage from 80 to 120 kV (depending on the patient's physique), with an assessment of the lung tissue density maps. Data processing was carried out using descriptive statistics and sample comparison methods using nonparametric criteria.

Results. For analyzing lung tissue density map data, a summary quantitative criterion was calculated: interstitial changes (%) + consolidation process (%) + lack of aeration (%). Despite the fact that 53 patients had no changes in the lung tissue according to CT scan of the chest, in 25 (47.2%) of them, according to the lung tissue density map, quantitative criterion ranged from 14% to 25%, the qualitative density image was characterized by inhomogeneity pattern of the lung parenchyma in the posterior-basal, central segments. In 25 (32.1%) patients out of 78, according to CT of the chest, stages II (n = 19) and III (n = 6) of acute respiratory distress syndrome (ARDS) were established. According to the data of lung tissue density maps, in 14 (73.6%) patients out of 19 people, it was noted that the qualitative image was characterized by pronounced diffuse inhomogeneity of the lung parenchyma. Quantitative indicators of lung tissue density maps in acute lung injury (ALI) were more than 26%, which correlated with negative clinical laboratory dynamics.

Conclusions. 1. To obtain the results of lung tissue density maps on CT scans in patients with ALI, it is necessary to evaluate the total amount criterion: interstitial changes (%) + consolidation process (%) + lack of aeration.

2. Summation quantitative indicators from 14% to 25% corresponded to negative clinical symptoms (shortness of breath, cyanosis, tachypnea), a decrease in partial oxygen pressure in arterial blood ($p < 0.05$).

3. An increase in the percentage of the summation quantitative indicators of lung tissue density maps was accompanied by negative laboratory dynamics (increased pCO_2 , decreased pO_2 , increased blood lactate).

4. With a cumulative quantitative indicator of lung tissue density maps of more than 26%, the frequency of CT signs damage of the lung tissue increases, indicating a previously unfavorable course of ALI.

Keywords:

computed tomography; lung tissue density maps; acute lung injury.

Funding:

the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Compliance with ethical standards:

the work was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting scientific medical research involving human subjects" as amended in 2008 and the "Rules of clinical practice in the Russian Federation", approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003 No. 266 The study protocol was approved by the local ethics committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 2 dated 09.09.2023).

For citation:

Bormyshev A.V., Morozova T.G., Kovalev A.V. Diagnostic value of lung tissue density maps based on computed tomography data in patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):92–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-92-99>.

Введение

Причиной недостаточного достижения полезного результата может быть потеря структурно-функциональных элементов органом-эффектором или снижение числа таких элементов, находящихся в состоянии, оптимальном для достижения полезного результата, что является возможным механизмом развития критического состояния у пациентов, находящихся в отделении реанимации [1]. До момента развития синдрома острого легочного повреждения (СОЛП), которое проявляется острым началом, двухсторонними инфильтратами в легочной ткани, по данным рентгенологического метода исследования органов грудной клетки (ОГК), отсутствием перегрузки левого желудочка и т. д., происходит патологическая вариабельность сопротивлений дыхательных путей структурно-функциональных единиц легких (ацинусов, терминальных респираторных единиц, долек легкого) [2]. Следовательно, прежде чем будут рентгенологически зафиксированы инфильтраты в легочной ткани, у врача лучевой диагностики и врача-реаниматолога должна быть клиничко-диагностическая возможность спрогнозировать развитие СОЛП до момента развития подтверждающих его клиничко-диагностических и лабораторных критериев [2].

Понимая компенсаторные возможности макроорганизма, необходимо отметить, что при развитии СОЛП происходит компенсаторная вентиляция одной совокупности ацинусов, а в другой вентиляция является низкой относительно объемной скорости тока смешанной венозной крови. Исходя из вышесказанного, развивается патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений ацинусов, которая снижает поглощение кислорода всеми легкими и вызывает артериальную гипоксемию [2]. Требуется поиск такой методики, которая позволит максимально быстро уточнить потерю элементов эффектора, получить информацию об изменении функционального состояния, спрогнозировать СОЛП до момента появления его основных критериев¹. Особенность пациентов, которые находятся в отделении реанимации, состоит в том, что не всегда возможно использовать адекватный лучевой алгоритм обследования в силу особенностей состояния этих больных. Таким образом, обычное традиционное рентгенологическое исследование ОГК остается наиболее часто используемым инструментом верификации и диагностики последующего развития болезней легких [3].

Компьютерная томография (КТ) стала очень популярным методом диагностики острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) взрослых [3]. Однако интерпретация результатов заключается в описательной картине, содержащей информацию о снижении вентиляции легких за счет плотной консолидации легочной ткани в наиболее зависимых регионах, а именно в базальных и наружных отделах обоих легких с преимущественными изменениями пневматизации легочной ткани, от распространенных множественных полиморфно-сливных изменений по типу «матового стекла» до выраженных плотных диффузно-неравномерных участков консолидации в задне-базальных сегментах легких [4]. Возможности КТ ОГК значительно расширились, благодаря дополнительным специализированным пакетам, которые позволяют врачу лучевой диагностики, клиницисту получать

максимальную информацию о состоянии легочной ткани. Особенно важно это предусмотреть для больных, поступающих в критическом состоянии, с целью понимания персонафицированной тактики ведения [5]. Показания к использованию специализированных пакетов необходимо расширять и использовать при вариабельных клинических ситуациях с целью наработки новых данных, тем самым продолжая расширять клиничко-диагностические возможности КТ легких. Карты плотности легочной ткани предоставляют возможность выполнить количественные измерения легких в целях постановки диагноза. Особенность программы для пациентов в критическом состоянии заключается в том, что есть возможность получения краткого отчета, содержащего важную медицинскую информацию. Следует указать, что возможности метода обладают высокой диагностической и прогностической значимостью для пациентов даже на первой ступени алгоритма ведения.

Цель исследования: оценить диагностическое значение карт плотности легочной ткани, согласно данным КТ, у пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы.

Материал и методы

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск) с июня по октябрь 2023 г. обследованы 78 больных, которые были переведены в отделение реанимации из общесоматического стационара, доставлены сотрудниками скорой медицинской помощи. Всем пациентам выполнена КТ ОГК на аппарате GE REVOLUTION EVO, 64 среза, с напряжением от 80 до 120 кВ в зависимости от телосложения пациента. Обработка КТ-изображений осуществлялась как визуально, так и с использованием стандартного программного обеспечения, включающего возможность автоматической оценки карт плотности легочной ткани, представленной на общедоступной основе в имеющемся КТ-оборудовании. Пациент укладывался в горизонтальное положение на спине, по возможности поднимая руки над головой. Оценивалось парциальное давление кислорода ($n = 78$). Возраст пациентов составил $47 \pm 5,8$ года, среди них было 45 (57,7%) мужчин и 33 (42,3%) женщины. У всех исследуемых пациентов были факторы, которые могли оказать косвенное воздействие на легкие (рис. 1).

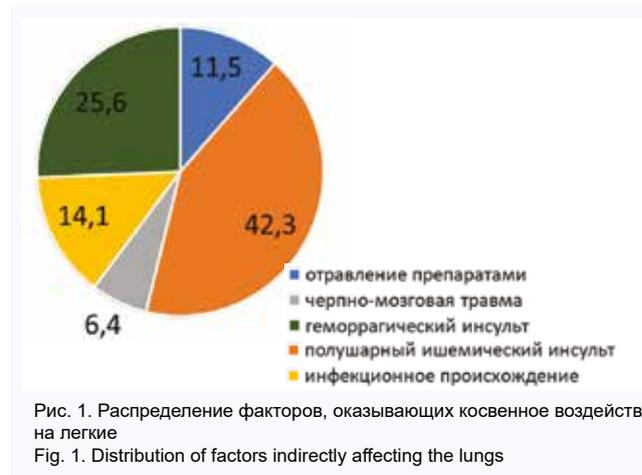


Рис. 1. Распределение факторов, оказывающих косвенное воздействие на легкие
Fig. 1. Distribution of factors indirectly affecting the lungs

¹ Кишкун А.А. Диагностика неотложных состояний: руководство для специалистов клиничко-диагностической лаборатории и врач-клиницистов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019:332–336.

В структуре возможных причин развития СОЛП у пациентов реанимационного отделения преобладали больные с инсультом головного мозга (33 (42,3%) – ишемический инсульт, 20 (25,6%) – геморрагический инсульт). Наименьшим ($n = 5$) было количество пациентов с черепно-мозговой травмой, что было связано с оказанием неотложной помощи больным с последующим привлечением узких специалистов из других лечебных учреждений и переводом пациентов в профильные стационары. Также наблюдались пациенты с наличием инфекционного процесса ($n = 11$) и отравлениями препаратами ($n = 9$). Вариабельные причинные факторы позволили оценить диагностические возможности программы по оценке плотности легочной ткани для больных реанимационных отделений. В мониторинге за пациентами 63 (80,8%) больным проведена повторная КТ ОГК, 15 (19,2%) – рентгенологическое исследование ОГК. Группа сравнения была представлена 20 пациентами без подозрения на СОЛП.

Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами

встречаемости с построением диаграмм. Количественные показатели представляли диапазонами значений, возраст пациентов – средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Взаимосвязи количественных показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотезы о различиях составлял $p = 0,05$.

Результаты

При оценке результатов КТ ОГК у 53 (67,9%) из 78 пациентов отсутствовали какие-либо изменения в легочной ткани, у 25 (32,1%) больных отмечены интерстициальные изменения ($n = 19$) и процесс консолидации ($n = 6$). Последующее применение карт плотности легочной ткани позволило распределить легочную паренхиму по следующим категориям: эмфизематозная ткань, нормально аэрируемая, интерстициальные изменения, консолидация, отсутствие аэрации (последние три критерия отнесены к градации «плохо аэрируемая легочная ткань с повышенной плотностью») [6] (рис. 2).

ЦВЕТ					
ЗНАЧЕНИЕ	-1050 — - 950	-950 — -750	-750 — - 550	-550 — -100	- 100 — 0
ХАРАКТЕРИСТИКА	ЭМФИЗЕМАТОЗНАЯ ТКАНЬ	НОРМАЛЬНО АЭРИРУЕМАЯ	ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ	КОНСОЛИДАЦИЯ	ОТСУТСТВИЕ АЭРАЦИИ

Рис. 2. Шкала плотности легочной ткани, согласно данным компьютерной томографии
Fig. 2. Pulmonary tissue density scale based on data from the lung tissue density maps

Представленные паттерны позволили определить вентиляционно-перфузионное отношение для каждого легкого. Каждой характеристике легочной ткани соответствовал количественный показатель, который оценивался в процентах (%). В основе методологии анализа данных карт плотности легочной ткани лежал расчет суммационного количественного показателя: интерстициальные изменения (%) + процесс консолидации (%) + отсутствие аэрации (%). С целью стандартизации показателей карт плотности результаты проанализированы в группе сравнения у 20 пациентов – без подозрения на СОЛП, согласно данным карт плотности легочной ткани (рис. 3).

По данным рентгеновского исследования ОГК, у 28 (35,9%) больных отсутствовали изменения в легочной ткани, из них у 19 (67,8%), согласно данным КТ легких, изменения соответствовали II стадии ОРДС. Несмотря на то, что у 53 пациентов не было изменений в легочной ткани, согласно данным КТ ОГК, у 25 (47,2%) из них по данным карты плотности легочной ткани суммационные количественные показатели составляли от 14 до 25%. Качественная картина плотности характеризовалась неомогенностью паттерна паренхимы легких по задне-базальным, центральным отделах. В данной группе ($n = 25$) отмечено нарастание клинической симптоматики (одышка, цианоз, тахипноэ) и снижение парциального давления кислорода в артериальной крови, проведена коррекция терапии, профилактические мероприятия, кратность наблюдения увеличена (табл. 1).

Таблица 1. Распределение признаков в зависимости от суммационного количественного показателя карт плотности легочной ткани у пациентов ($n = 53$)

Table 1. Distribution of clinical features depending on the summation quantitative indicators of lung tissue density maps in patients ($n = 53$)

Признаки	Суммационный количественный показатель карт плотности легочной ткани	
	Менее 14%, $n = 28$	14–25%, $n = 25$
Одышка	9 (32,1%)	24 (96%)
Цианоз	9 (32,1%)	20 (80%)
Тахипноэ	7 (25%)	19 (76%)
Снижение парциального давления кислорода в крови	10 (35,7%)	25 (100%)

Примечание: уровень значимости межгруппового различия $p < 0,05$.

Note: level of significance of intergroup difference $p < 0,05$.

Летальный исход в группе пациентов с суммационным количественным показателем карт плотности от 14 до 25% установлен в течение недели у одного (4%) больного, спустя 1,5 нед. – еще у одного (4%) пациента. В аутопсийном материале выявлено полнокровие всех сосудов легких, капилляров межальвеолярных перегородок, определены очаги отека (рис. 4).

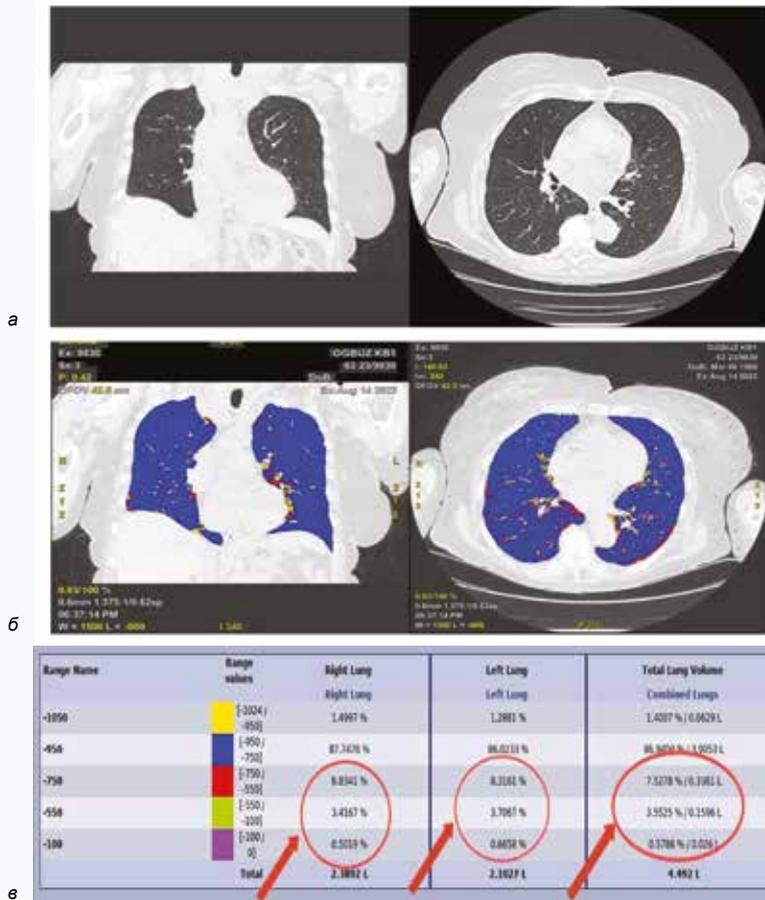


Рис. 3. КТ-изображения органов грудной клетки, вариант нормы: а – корональный (слева) и аксиальный (справа) срезы, отсутствие изменений; б – качественная картина карты плотности легочной паренхимы, корональный (слева) и аксиальный (справа) срезы (гомогенный характер паттерна); в – количественные показатели карты плотности – индекс прогноза синдрома острого легочного повреждения (указано стрелками) – нет риска развития синдрома острого легочного повреждения

Fig. 3. Lung tissue density map, variant of the norm: а – coronal (left) and axial (right) sections, no changes; б – qualitative picture of the density (homogeneous nature of the pattern); в – quantitative indicators of ALI prognosis index (indicated by arrows) – there is no risk of ALI development

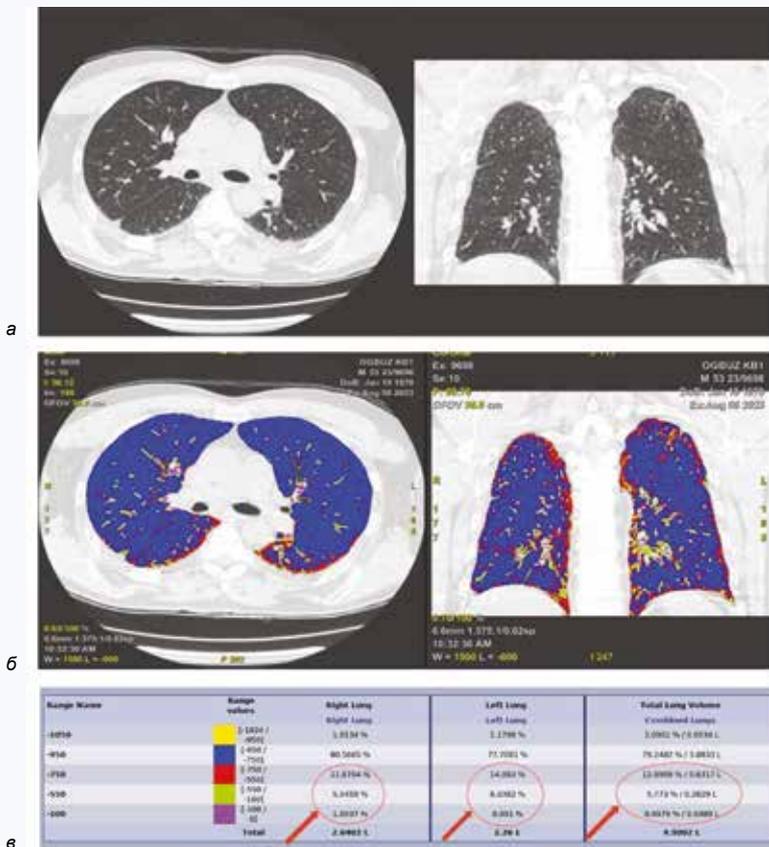


Рис. 4. КТ-изображения органов грудной клетки, риск развития синдрома острого легочного повреждения: а – корональный (слева) и аксиальный (справа) срезы, тяжи пневмофиброза по задне-базальной поверхности; б – качественная картина карты плотности легочной паренхимы, корональный (слева) и аксиальный (справа) срезы (негомогенный характер паттерна паренхимы легких по задне-базальной поверхности); в – суммационные количественные показатели карты плотности – от 17 до 20% (указано стрелками) – есть риск развития синдрома острого легочного повреждения

Fig. 4. Diagnostic criteria of the lung tissue density map in a patient with a risk of ALI: а – coronal (left) and axial (right) sections, strands of pneumofibrosis along the posterobasal surface; б – qualitative pattern of density (inhomogeneous nature of the lung parenchyma pattern on the posterior-basal surface); в – quantitative indicators of ALI prognosis index – from 17% to 20% (indicated by arrows) – there is a risk of ALI development

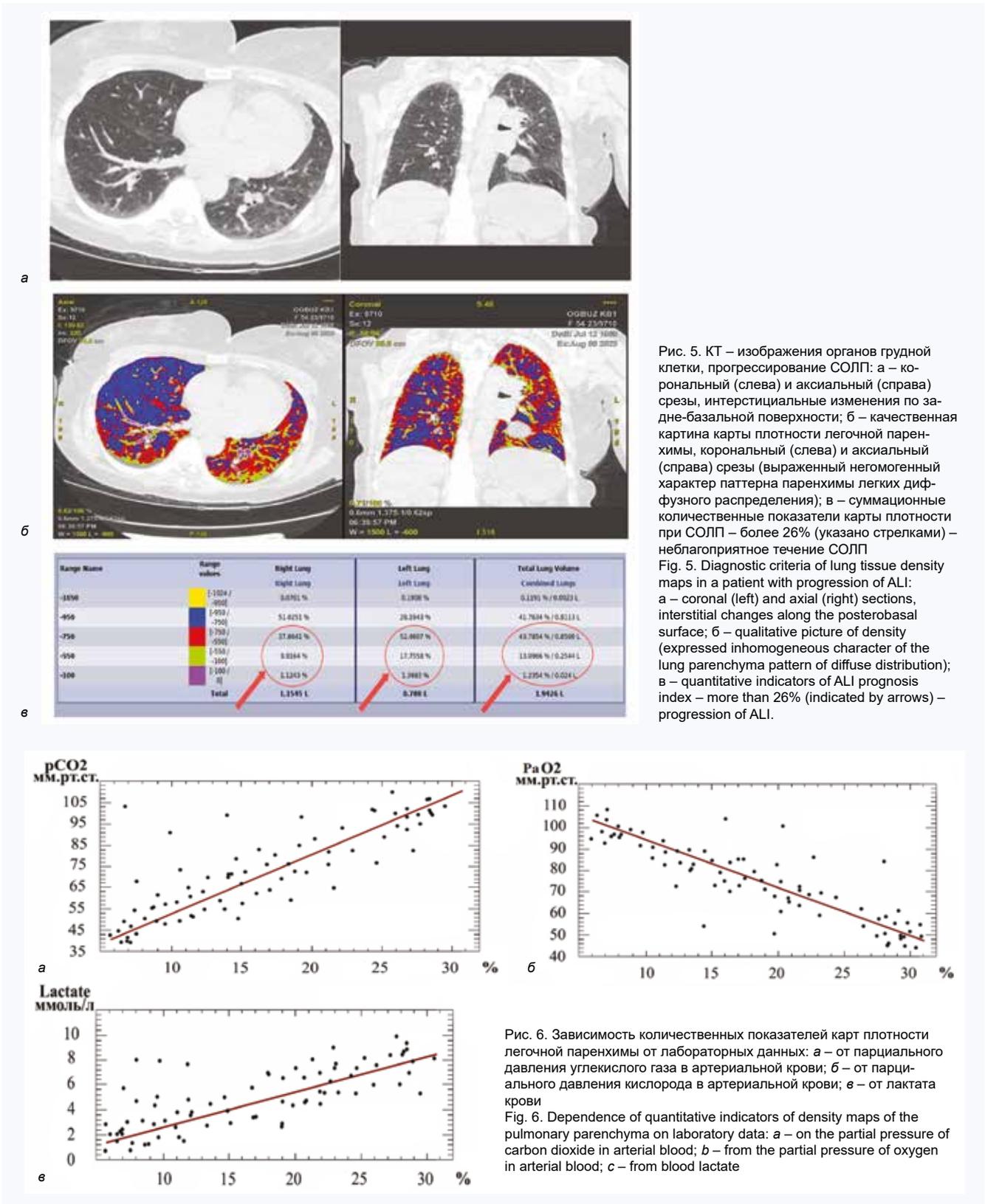


Рис. 5. КТ – изображения органов грудной клетки, прогрессирование СОЛП: а – корональный (слева) и аксиальный (справа) срезы, интерстициальные изменения по задне-базальной поверхности; б – качественная картина карты плотности легочной паренхимы, корональный (слева) и аксиальный (справа) срезы (выраженный неомогенный характер паттерна паренхимы легких диффузного распределения); в – суммационные количественные показатели карты плотности при СОЛП – более 26% (указано стрелками) – неблагоприятное течение СОЛП
 Fig. 5. Diagnostic criteria of lung tissue density maps in a patient with progression of ALI: a – coronal (left) and axial (right) sections, interstitial changes along the posterobasal surface; б – qualitative picture of density (expressed inhomogeneous character of the lung parenchyma pattern of diffuse distribution); в – quantitative indicators of ALI prognosis index – more than 26% (indicated by arrows) – progression of ALI.

Рис. 6. Зависимость количественных показателей карт плотности легочной паренхимы от лабораторных данных: а – от парциального давления углекислого газа в артериальной крови; б – от парциального давления кислорода в артериальной крови; в – от лактата крови
 Fig. 6. Dependence of quantitative indicators of density maps of the pulmonary parenchyma on laboratory data: a – on the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; b – from the partial pressure of oxygen in arterial blood; c – from blood lactate

Для данной группы пациентов проводился персонализированный алгоритм ведения. У одного (4%) больного процент плохо аэрируемой легочной ткани был ниже 14%, отмечалась компенсаторная эмфизема, пациент наблюдался по плану отделения. У 25 (32,1%) больных из 78, согласно данным КТ легких, установлены II

(n = 19) и III (n = 6) стадии ОРДС. По данным карт плотности легочной ткани, у 14 (73,6%) больных из 19 человек качественный паттерн характеризовался выраженной диффузной неомогенностью легочной паренхимы, а количественные показатели карт плотности легочной ткани при СОЛП составляли более 26% (рис. 5). Увеличение

суммационного количественного показателя карт плотности легочной ткани сопровождалось отрицательной лабораторной динамикой (повышение pCO_2 ($r = 0,893$) снижение pO_2 ($r = -0,913$), повышение лактата крови ($r = 0,809$) (рис.6).

В течение одного года наблюдения за пациентами с количественными показателями карт плотности при СОЛП более 26% было установлено, что представленные результаты следует рассматривать как критерий неблагоприятного течения СОЛП (табл. 2).

Таблица 2. Распределение частоты КТ-признаков при динамическом наблюдении за пациентами с синдромом острого легочного повреждения с количественными показателями карт плотности более 26% ($n = 14$)

Table 2. Distribution of the frequency of CT signs in follow-up of patients with ALI with quantitative indicators of density maps of more than 26% ($n = 14$)

КТ-признаки	Сроки динамического наблюдения		
	1,5–3 мес.	6–9 мес.	12 мес.
Фиброз	4 (28,5%)	7 (50%)	9 (64,2%)
Эмфизема локальная / тотальная	8 (57,1%)	9 (64,2%)	9 (64,2%)
Бронхоэктазы	5 (35,7%)	6 (42,8%)	9 (64,2%)
Консолидация	6 (42,8%)	5 (35,7%)	3 (21,4%)
Симптом «воздушной бронхограммы»	3 (21,4%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)
Ателектазы	2 (14,2%)	2 (14,2%)	1 (7,1%)
Гидроторакс	1 (7,1%)	1 (7,1%)	2 (14,2%)

Таким образом, исходя из данных таблицы 2, увеличивается частота встречаемости КТ-признаков в легочной ткани, согласно данным нативного исследования, свидетельствующих о ранее неблагоприятном течении СОЛП, что следует оценивать как остаточные изменения.

Обсуждение

При анализе литературных данных были рассмотрены источники, где указаны диагностические возможности карт плотности легочной ткани, согласно данным КТ. Оценены возможности вышеуказанной программы для определения хирургической тактики у фтизиохирurgical больных с ВИЧ-статусом. Авторы отмечают, что она позволяет объективизировать информацию о больных и разрабатывать персонализированные алгоритмы ведения пациентов [7]. В нашем исследовании мы сделали акцент на возможности карт плотности легочной ткани, по данным КТ, у пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы, что, несомненно, увеличивает диагностическую значимость и расширяет клинические возможности КТ. В работе E. Noll и соавт. (2021) рассмотрены возможности автоматизированного количественного анализа паренхимы легких у пациентов с COVID-19 с целью точной диагностики «матового стекла» [8]. Целью нашей работы было определение диагностических возможностей карт плотности при КТ легких с обязательным включением в диагностический минимум обследования пациентов, которые находятся в отделении реанимации, независимо от этиологии патологического процесса. В работах L.M. Malbouisson и соавт. (2021), Ph. Klapsing и соавт. (2017) оценены возможности программы у пациентов с ОРДС, которые находились на искусственной вентиляции легких [9, 10]. В наше исследование включены па-

циенты реанимационного отделения с заболеваниями переменной этиологии с целью избежания развития СОЛП и его прогрессирования.

Известен метод оценки СОЛП, который основывается на том, что у больного производят забор венозной и артериальной крови, регистрируют уровень хемилюминесценции плазмы венозной и артериальной крови в течение 5 мин, рассчитывают светосумму в условных единицах [11]. Не все лаборатории лечебных учреждений могут быть оснащены прибором для измерения хемилюминесценции ХЛ-02. В условиях стационара это может привести к перезагруженности работы лабораторной службы. В работе Н.В. Агафоновой и соавт. проводится исследование легких с использованием КТ с определением плотности каждого среза в первые сутки развития ОРДС. Выделяют участки с максимальной (ED_{max}) и минимальной (ED_{min}) плотностью интерстициальной ткани для каждого среза с последующим расчетом средней плотности среза [12].

Этот способ не позволяет заподозрить риск развития СОЛП, он направлен только на оценку уже имеющегося патологического процесса. А в силу того, что, как правило, эта группа пациентов характеризуется признаками нарушения дыхательных движений, невыполнением команд «вдохнуть и не дышать», то получение плотностных, количественных характеристик по паренхиме легких может характеризоваться своей неточностью, особенно когда речь идет о пациентах с III стадией, имеющих признаки дыхательной недостаточности. Вышеописанные способы требуют дополнительного оснащения лабораторий биотехнологическим оборудованием, реактивами, помещениями. Использование молекулярно-генетического типирования удлиняет время получения результатов, требуется обучение медицинского персонала, расширение площадей для новых технологий, а экономические затраты на одного пациента значительны. Некоторые способы подразумевают количественный анализ (что может привести к недооценке процесса, в результате способы становятся неэффективными); комплексный анализ анамнестических, клинико-инструментальных, лабораторных данных, на основании которых составляются шкалы, а при отсутствии каких-либо, последние признаки становятся не информативными.

Выводы

1. Для получения результатов карт плотности легочной ткани при КТ у пациентов с СОЛП необходимо оценивать общую сумму: интерстициальные изменения (%) + процесс консолидации (%) + отсутствие аэрации (%).
2. Суммационные количественные показатели от 14 до 25% соответствовали отрицательной клинической симптоматике (одышка, цианоз, тахипноэ), снижению парциального давления кислорода в артериальной крови ($p < 0,05$).
3. Увеличение процента суммационного количественного показателя карт плотности легочной ткани сопровождалось отрицательной лабораторной динамикой (повышение pCO_2 , снижение pO_2 , повышение лактата крови)
4. При суммационном количественном показателе карт плотности легочной ткани более 26% увеличивается частота встречаемости КТ-признаков в легочной ткани, согласно данным нативного исследования, свидетельствующих о ранее неблагоприятном течении СОЛП.

Литература / References

1. Прейзер Ж.Ш., Херридж М., Азулей Э. Синдром последствий интенсивной терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022:37–55. Preiser J.S., Herridge M., Azoulay E. Syndrome of the consequences of intensive care. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:37–55.
2. Шанин В.Ю. Патопфизиология критических состояний. Санкт-Петербург: ИП Маков М.Ю.; 2021:346–371. Shanin V.Yu. Pathophysiology of critical conditions. St. Petersburg: IP Makov M.Yu.; 2021:346–371. (In Russ.).
3. Фуженко Е.Е., Погорельцев В.О., Джанелидзе Т.Д., Крайнюков П.Е. МСКТ – визуализация поражения легочной ткани при остром респираторном дистресс-синдроме. *Главный врач*. 2017;54(2):59–64. Fuzhenko E.E., Pogoreltsev V.O., Dzhanelidze T.D., Krainyukov P.E. MSCT – visualization of lung tissue damage in acute respiratory distress syndrome. *Chief physician*. 2017;54(2):59–64. (In Russ.).
4. Bernard G. R., Frigas A., Brigham L. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *The American – European Consensus on ARDS*. 1994;3(149):818–824 DOI: 10.1164/ajrcsm.149.3.7509706.
5. Сперанская А.А. Заключение в торакальной компьютерной томографии. Симптом, синдром, диагноз. Санкт-Петербург: ИП Маков М.Ю.; 2023:91–103. Speranskaya A.A. Conclusions in thoracic computed tomography. Symptom, syndrome, diagnosis. St. Petersburg: IP Makov M.Yu.; 2023:91–103. (In Russ.).
6. Risoli C., Nicolò M., Colombi D., Moia M., Rapacioli F., Anselmi P. et al. Different Lung Parenchyma Quantification Using Dissimilar Segmentation Software: A Multi-Center Study for COVID-19 Patients. *Diagnostics*. 2022;6(12). DOI: 10.3390/diagnostics12061501.
7. Kalabukha I., Maietnyi E., Vysotsky A.G. Clinical use of densitometric analysis of lung pathology and digital data processing programs for determining surgical tactics in phthisiosurgical patients with HIV status. *Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection*. 2023;53(2). DOI: 10.30978/TB2023-2-36.
8. Noll E., Soler L., Ohana M., Ludes P.-O., Pottecher J., Bennett-Guerreiro E. et al. A novel, automated, quantification of abnormal lung parenchyma in patients with COVID-19 infection: Initial description of feasibility and association with clinical outcome. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2021;1(40). DOI: 10.1016/j.accpm.2020.10.014.
9. Malbouisson L.M., Muller J.-C., Constantin J.-M., Lu Q., Puybasset L., Rouby J.-J. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;163(6) DOI: 10.1164/ajrcm.163.6.2005001.
10. Klapsing P., Herrmann P., Moerer O. Automatic quantitative computed tomography (QCT) segmentation and analysis of aerated lung volumes in ARDS – a comparative diagnostic study. *Journal of Critical Care*. 2017; 42:184–191. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.11.001.
11. Способ оценки синдрома острого легочного повреждения. Патент RU 2 157 996 C1. Мирхайдаров А.Р., Фархутдинов Р.Р., Юлдашев М.Т., Миронов П.И., Марданов А.З. Дата регистрации: 24.02.1999. Mirkhaidarov A.R., Farkhutdinov R.R., Yuldashev M.T., Mironov P.I., Mardanov A.Z. Method for evaluating acute lung injury syndrome severity degree. Patent RU 2 157 996 C1. Registration date: 02.24.1999. (In Russ.). URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2168945C1_20010620
12. Агафонова Н.В., Родионов Е.П., Крейнес В.М. Способ диагностики ранних признаков острого респираторного дистресс-синдрома. Патент RU 2 168 945 C1. Дата регистрации: 24.03.2000. Agafonova N.V., Rodionov E.P., Kreines V.M. Method for diagnosing early signs of acute respiratory distress syndrome. Patent RU 2 168 945 C1. Date of registration: 24.03.2000. (In Russ.). URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2168945C1_20010620

Информация о вкладе авторов

Бормышев А.В. предложил концепцию исследования и разработал его протокол.

Ковалев А.В., Бормышев А.В. организовали сбор данных.

Ковалев А.В., Морозова Т.Г., Бормышев А.В. проводили компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки с применением пакета Thoracic VCAR.

Морозова Т.Г. сформировала выборку пациентов.

Ковалев А.В., Морозова Т.Г., Бормышев А.В. анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, внесли 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.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Бормышев Алексей Викторович, аспирант, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, СГМУ Минздрава России, Смоленск, <https://orcid.org/0009-0008-5934-1332>.

E-mail: aleksei-bormyshev@mail.ru.

Морозова Татьяна Геннадьевна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, СГМУ Минздрава России, Смоленск, <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>.

E-mail: t.g.morozova@yandex.ru.

Ковалёв Алексей Викторович, канд. мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, СГМУ Минздрава России, Смоленск, <https://orcid.org/0000-0002-7754-5477>.

E-mail: alcoon@mail.ru.

 **Бормышев Алексей Викторович**, e-mail: aleksei-bormyshev@mail.ru.

Information on author contributions

Bormyshev A.V. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Kovalev A.V. and Bormyshev A.V. organized the data collection.

Kovalev A.V., Morozova T.G. and Bormyshev A.V. performed a computed tomographic examination of the chest organs using the Thoracic VCAR package. Morozova T.G. formed a sample of patients.

Kovalev A.V., Morozova T.G. and Bormyshev A.V. analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript, and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Aleksey V. Bormyshev, Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Additional Professional Training, SSMU, Smolensk, <https://orcid.org/0009-0008-5934-1332>.

E-mail: aleksei-bormyshev@mail.ru.

Tatyana G. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Additional Professional Training, SSMU, Smolensk, <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>.

E-mail: t.g.morozova@yandex.ru.

Alexey V. Kovalev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Additional Professional Training, SSMU, Smolensk, <https://orcid.org/0000-0002-7754-5477>.

E-mail: alcoon@mail.ru.

 **Aleksey V. Bormyshev**, e-mail: aleksei-bormyshev@mail.ru.

Поступила 07.03.2024
рецензия получена 17.05.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Received 07.03.2024;
review received 17.05.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-650>
УДК 616.24-002.5:615.281.9.873.21.015.8

Формирование режимов лечения у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза легких

Е.А. Бородулина¹, М.В. Ураксина¹, Е.П. Еременко¹,
Т.М. Ларионова¹, А.Н. Герасимов²

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России),
443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора),
111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Аннотация

Одним из основных принципов лечения больных туберкулезом является назначение лечения с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Однако в процессе лечения может возникнуть необходимость смены режима при появлении новых данных о лекарственной устойчивости. Поиск путей оптимального выбора лечения представляется актуальным.

Цель: провести анализ назначаемых режимов и установить причину их коррекции у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза.

Материал и методы. Для поиска *M. tuberculosis* использовался метод люминесцентной микроскопии, а также молекулярно-генетические методы и посевы на жидкие и твердые питательные среды. Параллельно проводились тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Группу изучения составили пациенты с установленным бактериовыделением ($n = 79$), у которых диагноз верифицирован культуральными методами. В анализе использовался ретроспективный метод.

Результаты. В начале лечения методами бактериоскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) МБТ выявлены в 65/79 (82,2%), остальные 14 случаев – только культуральными методами. Вынужденная смена режима терапии в процессе лечения при получении результатов была в 25/79 (31,6%) случаев, из них 1/25 (4%) – на изониазид-устойчивый, 7/25 (28%) – с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), 17/25 (68%) – на режим предширокой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ). Режимы пре-ШЛУ назначались только при получении результатов ТЛЧ на жидких и плотных средах через 1–3 мес. Режим МЛУ уменьшился после получения данных об устойчивости к фторхинолонам по результатам посева, однако на указанном режиме все еще оставалось наибольшее количество пациентов – 41/79 (51,9%). Среди данных пациентов смена режима химиотерапии (РХТ) МЛУ на пре-ШЛУ в течение интенсивной фазы лечения была отмечена в 17/25 (68%) случаев.

Заключение. При назначении режима рекомендуется оценить риск смены режима и при наличии предикторов применять пре-ШЛУ РХТ.

Ключевые слова:	туберкулез легких; микобактерия туберкулеза; лекарственная устойчивость; противотуберкулезные препараты.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки. Статья написана по инициативе авторов и не поддержана никакими сторонними фондами.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 211 от 07.10.2020 г.) в строгом соответствии с международными требованиями и российскими этическими принципами и нормами.
Для цитирования:	Бородулина Е.А., Ураксина М.В., Еременко Е.П., Ларионова Т.М., Герасимов А.Н. Формирование режимов лечения у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза легких. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-650 .

✉ Бородулина Елена Александровна, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Formation of treatment regimens in newly diagnosed patients before the diagnosis of pulmonary tuberculosis verification

Elena A. Borodulina¹, Mariya V. Uraksina¹, Ekaterina P. Eremenko¹,
Tatyana M. Larionova¹, Andrey N. Gerasimov²

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SamSMU),
89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor),
3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation

Abstract

One of the basic principles of treatment of tuberculosis patients is the appointment of treatment taking into account the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). However, during treatment, it may be necessary to change the intake regimen when new data on drug resistance become available. The search for ways to choose the optimal treatment method seems relevant.

Aim: To analyze the prescribed regimens and the reason for their correction in newly identified patients before verifying the diagnosis of tuberculosis.

Material and Methods. The following methods were used to detect MBT: luminescent microscopy, molecular genetic methods and seeding on liquid and solid media. Tests for drug sensitivity were conducted in parallel. The study group consisted of patients with established bacterial excretion ($n = 79$), whose diagnosis was confirmed by cultural methods. A retrospective method was used in the analysis.

Results. At the beginning of treatment with bacterioscopy and polymerase chain reaction methods MBT was detected in 65/79 (82.2%) cases, the remaining 14 cases were detected only by culture methods. Forced change of the therapy regimen during treatment after receiving the results was in 25/79 (31.6%) cases, of which 1/25 (4%) with isoniazid resistance, 7/25 (28%) with multidrug-resistant tuberculosis, 17/25 (68%) with the pre-extensive drug resistance regimen. The latter was prescribed only after receiving results of tests for drug sensitivity on liquid and solid media after 1–3 months. The multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen decreased after receiving data on resistance to fluoroquinolones in accordance with the seeding data, but the largest number of patients still remained on this regimen – 41/79 (51.9%). Among these patients a change in chemotherapy regimen from multidrug-resistant tuberculosis to pre-extensive drug resistance during the intensive phase of treatment occurred in 17/25 (68%).

Conclusion. When prescribing a regimen, it is recommended to assess the risk of changing the regimen and, if there are predictors, apply a chemotherapy regimen before treatment.

Keywords:	tuberculosis of the lungs; mycobacterium tuberculosis; drug resistance.
Funding:	the study had no sponsorship. The article was not supported by any third-party funds.
Compliance with ethical standards:	The study was approved by the Bioethics Committee of Samara State Medical University (Protocol 211 dated 07.10.2020) in strict accordance with international requirements and Russian ethical principles and norms.
For citation:	Borodulina E.A., Uraksina M.V., Eremenko E.P., Larionova T.M., Gerasimov A.N. Formation of treatment regimens in newly diagnosed patients before confirming the diagnosis of pulmonary tuberculosis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-650 .

Введение

В 2021 г. Россия вышла из списка стран с высоким бременем туберкулеза, по данным ВОЗ, но продолжает оставаться в списке стран с высокой заболеваемостью туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), что представляет серьезную угрозу для

ликвидации этой болезни. Согласно глобальным оценкам, странами с наибольшей долей новых случаев МЛУ-ТБ в 2021 г. были Индия (26%), Российская Федерация (8,5%) и Пакистан (7,9%) [1, 2].

В настоящее время отмечается рост МЛУ среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом¹ [3, 4]. Эффективность лечения у таких пациентов, по данным ВОЗ,

¹ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». [Электронный ресурс]. 2022:45–48.

составляет около 50% и продолжает снижаться, так как для успешного лечения устойчивых форм туберкулеза необходимо формирование длительных схем лечения с включением большого количества противотуберкулезных препаратов. Новые рекомендации ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ предполагают сокращение сроков лечения с формированием коротких, максимально эффективных схем. Проводимая химиотерапия должна соответствовать общепринятым принципам лечения. Лечение должно быть начато в ранние сроки, оно должно быть контролируемым, непрерывным, комплексным, обоснованным и адекватным по длительности. В интенсивную фазу химиотерапии пациентам назначают не менее 4 противотуберкулезных препаратов (ПТП) на срок от 6 мес. Если же у пациента определена МЛУ или пред-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ), то курс лечения составляет 20–24 мес. На сокращение сроков лечения может повлиять хирургическое лечение и многие другие причины [5].

Также ученые всего мира работают над созданием новых ПТП. К одному из них относится бедаквилин, эффективность и безопасность которого все еще продолжает изучаться, несмотря на то, что препарат появился еще в 2012 г. [6]. Так, в Китае при исследовании большой многоцентровой когорты пациентов с МЛУ-ТБ и туберкулезом включение в базовые схемы бедаквилина было безопасным и вызывало негативизацию посева в 84,6% для больных МЛУ-ТБ и 83,9% для пациентов с преШЛУ-ТБ [7, 8]. В России также применяются новые ПТП: бедаквилин, деламанид и линезолид, однако к ним тоже начинает формироваться устойчивость [9].

Изменения в новых рекомендациях ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ привели к обновлению классификации препаратов для МЛУ-ТБ и определению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) и пре-ШЛУ-ТБ. Пре-ШЛУ-ТБ определяется как туберкулез, вызванный штаммом *Mycobacterium tuberculosis*, который соответствует определению МЛУ-ТБ, а также устойчив к любому фторхинолону. ШЛУ-ТБ определяется как туберкулез, вызванный штаммами МБТ, которые соответствуют определению МЛУ-ТБ и дополнительно устойчивы к любому фторхинолону, как минимум, к бедаквилину или линезолиду.

Лекарственная устойчивость вызывает неизбежное применение большего количества препаратов. С помощью точной диагностики лекарственной устойчивости и своевременному переходу на индивидуальные схемы лечения возможно снижение лекарственной нагрузки с достижением наибольшей эффективности. В настоящее время большую роль в диагностике и определении лекарственной устойчивости имеют молекулярно-генетические методы. Результаты ускоренных тестов на лекарственную устойчивость стали доступны на первичном этапе обследования пациента и существенно влияют на принятие решения о назначении того или иного режима химиотерапии (РХТ).

Назначение и коррекция РХТ при использовании молекулярно-генетических методов проводят в два этапа: первоначально – на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя, в последующем – на основании результата фенотипического определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам основного и резервного ряда [10]. Достоверные методы диагностики, такие как посева на плотные среды, тесты лекарственной чувствительности

(ТЛЧ), до сих пор остаются времязатратным методом, и врач получает их результаты уже после старта терапии.

В настоящее время в лечении туберкулеза используется пять РХТ. Режимы назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной чувствительности и лекарственной устойчивости или предполагаемой устойчивости возбудителя (риск МЛУ).

Цель: провести анализ формирования режимов лечения у впервые выявленных пациентов с верифицированным диагнозом туберкулеза в период интенсивной фазы в клинической практике.

Материал и методы

Группу изучения составили 79 пациентов с верифицированным диагнозом туберкулеза легких. Диагноз считали верифицированным, когда наряду с рентгенологическими признаками туберкулеза в биологическом материале (мокрота / БАЛЖ / операционный материал) выявлялись *M. tuberculosis* (МБТ) или туберкулезная гранулема. Для идентификации МБТ использовали: метод люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетические методы и посева на жидкие и твердые среды. Параллельно проводились ТЛЧ. Быстрым методом определялась устойчивость к рифампицину и изониазиду с помощью тест-системы (GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience), результаты достигались на 2-е сут. ТЛЧ на препараты первого и второго ряда методом пропорций на жидкой питательной среде в автоматизированной системе ВАСТЕС 960 MGIT получались от 2 нед.; методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена от 25 дней до 3 мес.

Лечение начинали после утверждения диагноза туберкулеза решением врачебной комиссии. При положительных данных люминесцентной микроскопии и отсутствии лекарственной устойчивости по молекулярно-генетическим методам назначался лекарственно-чувствительный режим лечения. Также принимался во внимание фактор наличия или отсутствия риска МЛУ у пациентов. При обнаружении с помощью молекулярно-генетических методов устойчивости к рифампицину в сочетании с изониазидом пациентам сразу назначался режим МЛУ.

В интенсивную фазу лечения пациенты находились в условиях стационара, где им проводился ежемесячный мониторинг анализа мокроты на бактериовыделение и лабораторных данных (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи), оценка нежелательных явлений на применяемые препараты. Один раз в 2 мес. осуществлялся контроль лучевых методов исследования: рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. При положительной рентгенологической и микробиологической динамике в соответствии со сроками лечения назначалась фаза продолжения химиотерапии: на лекарственно-чувствительном режиме химиотерапии у пациентов без ВИЧ-инфекции – через 2 мес., с ВИЧ-инфекцией – через 3 мес., на режимах МЛУ и пре-ШЛУ – после 8 мес. интенсивной фазы. Некоторые пациенты достигали прекращения бактериовыделения раньше окончания срока интенсивной фазы, что позволяло продолжать их лечение в условиях дневного стационара или санатория.

На фазе продолжения химиотерапии при отсутствии бактериовыделения пациенты имели возможность получать лечение амбулаторно с контролем лабораторных и рентгенологических показателей раз в 2 мес.

При обнаружении лекарственной устойчивости в течение интенсивной фазы лечения путем получения положительного результата посева с ТЛЧ на жидкие и / или твердые питательные среды курс химиотерапии регистрировался как «неэффективный», с учетом полученных данных назначался новый курс.

Данные о лекарственной чувствительности или лекарственной устойчивости пациента вносились в формы статистического наблюдения ф. № 33 «Сведения о больных туберкулезом» для впервые диагностированных пациентов, постоянно проживающих на данной территории, сведения о назначении и смене режимов из журнала регистрации больных туберкулезом. Работа строилась по приказу № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» и электронной системы Федерального регистра больных туберкулезом. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS STATISTICS 22.0.

Результаты

При первичном обследовании, по данным люминесцентной микроскопии, кислотоустойчивые микобактерии были выявлены у 36/79 (45,5%) пациентов, с помощью молекулярно-генетических методов, а именно по Hain Lifescience, ДНК микобактерии определены у 65/79 (82,2%) пациентов. При определении лекарственной устойчивости МБТ по результатам GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience) была выявлена МЛУ у 46/65 (70,8%) пациентов, моноустойчивость к изониазиду – у 8/65 (12,3%), моноустойчивость к рифампицину – у 2/65 (3,1%). Чувствительность была сохранена у 9/65 (13,8%) пациентов.

На начало лечения (интенсивная фаза) пациентам были назначены следующие РХТ: лекарственно-чувствительный режим – 9/65 (13,8%), изониазид-резистентный – 8/65 (12,3%), МЛУ – 48/65 (73,8%) пациентам.

Через 1 мес. от начала терапии при получении результатов посева на жидкую среду BACTEC 960 MGIT МБТ были верифицированы у 65/79 (82,2%) пациентов, что численно совпало с данными по Hain Lifescience, но отличалось по качественным показателям; было выявлено 2 пациента с сохраненной лекарственной чувствительностью, а у 2 пациентов посев на жидкие среды был отрицательным при положительном молекулярно-генети-

ческом тесте. По данным ТЛЧ с жидких сред, МЛУ была определена у 32/65 (49,3%), пре-ШЛУ – у 12/65 (18,5%) пациентов, чувствительность сохранена у 13/65 (20%) пациентов. Получение этих данных потребовало коррекции режима химиотерапии: появился режим пре-ШЛУ у 12 пациентов в связи с выявлением устойчивости к фторхинолонам, соответственно количество пациентов на МЛУ режиме снизилось. Хирургическое лечение было проведено у одного пациента с диагностической целью – МБТ были обнаружены в резекционном материале методом посева на плотные среды.

Через 2 мес. от начала лечения при получении данных результата посева на стандартную плотную среду Левенштейна – Йенсена дополнительно верифицированы еще 2 пациента с пре-ШЛУ туберкулезом.

Хирургическое лечение было проведено после 2 мес. неэффективной химиотерапии у одного пациента с очаговым туберкулезом легких, работавшего в декрет-группе.

Через 3 мес. от начала лечения при получении данных результата посева на стандартную плотную среду Левенштейна – Йенсена бактериовыделение было подтверждено у 14 пациентов. Из их числа один пациент был с устойчивостью к изониазиду, у 7 пациентов была лекарственная устойчивость к рифампицину в сочетании с изониазидом (МЛУ), а также один пациент был с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. У остальных 5 пациентов с ранее отрицательными результатами люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетическими методами выделенные МБТ были лекарственно чувствительными. У 2 пациентов, у которых ранее были положительные результаты ПЦР и отрицательные результаты посева на жидкие среды, наличие микобактерий было подтверждено посевом на плотные среды. Всего по результатам посевов были верифицированы 14 пациентов, у которых отсутствовало бактериовыделение по данным люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетических методов (Hain Lifescience). Еще у одного пациента на режиме изониазид-резистентного туберкулеза была выявлена устойчивость к рифампицину и фторхинолону – он был переведен на режим пре-ШЛУ ТБ. А у 2 пациентов, находившихся на режиме МЛУ, была выявлена устойчивость к фторхинолонам – потребовалась смена режима на пре-ШЛУ ТБ (табл. 1).

Таблица 1. Динамика режимов химиотерапии в зависимости от результатов верификации микобактерий туберкулеза

Table 1. Dynamics of chemotherapy regimens depending on the results of MBT verification

Количество пациентов на режиме терапии в зависимости от сроков терапии	Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза	Режим изониазид-резистентного туберкулеза	Режим МЛУ	Режим пре-ШЛУ	Всего
До начала терапии	9	8	48	–	65
Через 1 мес. от начала терапии	11	8	36	12	67
Через 2 мес. от начала терапии	10	7	36	14	69
Через 3 мес. от начала терапии	13	8	41	17	79

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пред-широкая лекарственная устойчивость.

В связи с получением данных результатов режимы химиотерапии стали выглядеть следующим образом: на режиме лекарственно-чувствительного туберкулеза с подтвержденным бактериовыделением – 13/79 (16,4%), на изониазид-резистентном режиме – 8/79 (10,1%) случаев. Режим МЛУ уменьшился после получения данных посева – 41/79 (51,9%) в связи с выявлением пре-ШЛУ

среди пациентов с МЛУ. Смена РХТ МЛУ на пре-ШЛУ в течение интенсивной фазы лечения была в 17/79 (21,5%) случаях. Пациентов с ШЛУ в данном исследовании не наблюдалось.

Таким образом, по результатам обнаружения *Mycobacterium tuberculosis* различными методами, диагноз туберкулез был подтвержден в 79 случаях, причем

практически половина из них установлена по результатам посевов на жидкие и плотные среды – 43/79 (54,4%).

Большую часть из них составил режим МЛУ ТБ 41/79 (51,9%) (рис. 1).

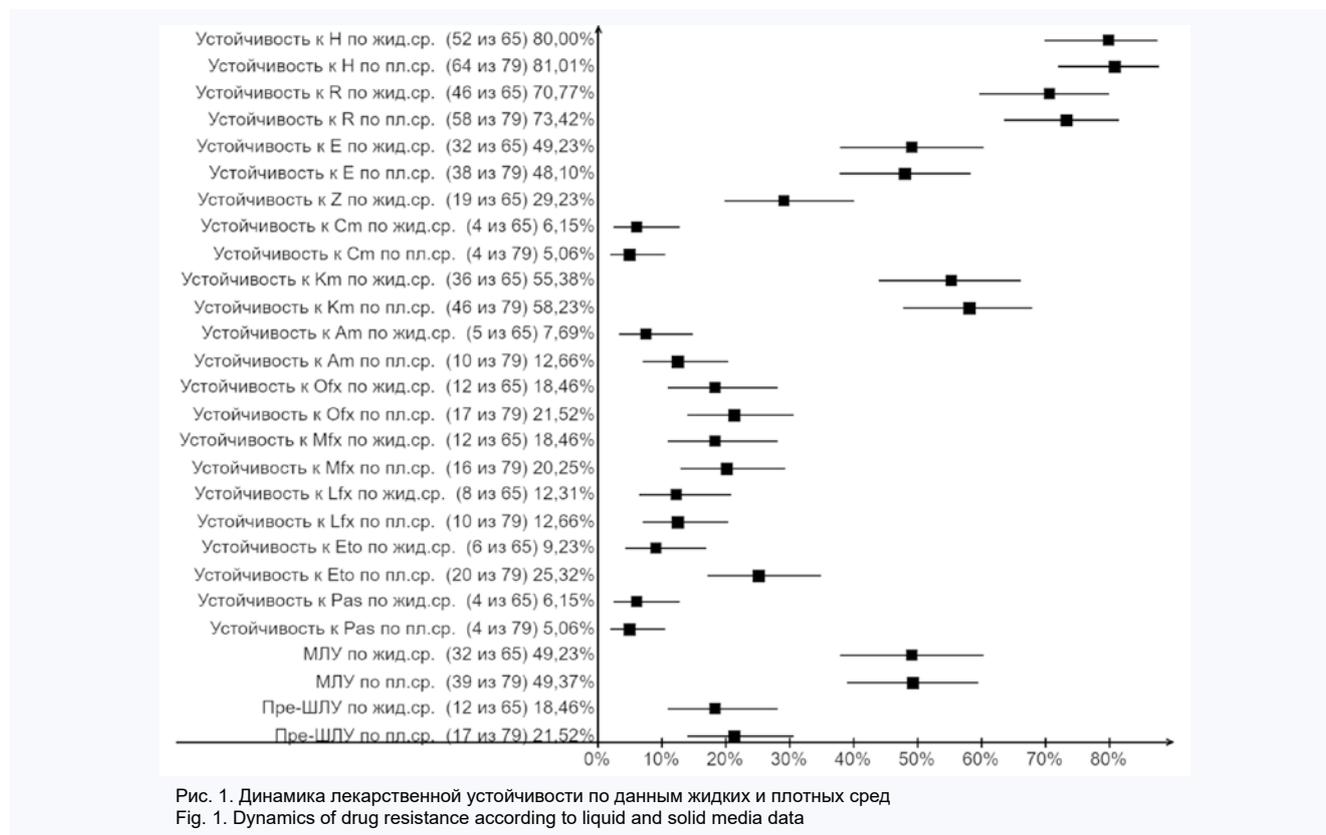


Рис. 1. Динамика лекарственной устойчивости по данным жидких и плотных сред
Fig. 1. Dynamics of drug resistance according to liquid and solid media data

При анализе лечения сроки интенсивной фазы без изменения режима в соответствии с рекомендациями составляли 2 мес. всего у 13/79 (16,4%) пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью. После получения данных посева и ТЛЧ на плотных средах переведен на режим изониазид-устойчивого ТБ 1 пациент, на режим МЛУ – 7 пациентов, преШЛУ – 17 пациентов. Длительность интенсивной фазы у них увеличилась до 8 мес.

По результатам проведенной интенсивной фазы

сформированы 2 группы: 1-я группа – без изменения режима от начала лечения ($n = 54$), 2-я группа – с изменением режима ($n = 25$).

Проведен анализ лекарственной устойчивости к различным ПТП и применяемым методам у пациентов сформированных групп. При сравнении выявления лекарственной устойчивости к моксифлоксацину и левофлоксацину на жидких и плотных средах всем проводилась смена РХТ ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ лекарственной устойчивости в зависимости от метода лабораторной диагностики

Table 2. Comparative analysis of drug resistance depending on the method of laboratory diagnostics

Лекарственная устойчивость	Без смены режима химиотерапии, 1-я группа			Смена режима химиотерапии, 2-я группа			Относительный риск	p
	Чувствительность к препарату сохранена	Количество пациентов со сменой РХТ	%	Устойчивость к препарату	Количество пациентов со сменой РХТ	%		
Жидкие среды Liquid media (BACTEC 960 MGIT)								
(MFX) – моксифлоксацин	53	5	9,43	12	12	100,00	10,600	< 0,001
(LFX) – Левофлоксацин	57	9	15,79	8	8	100,00	6,333	< 0,001
МЛУ по результатам жидких сред	33	16	48,48	32	1	3,13	0,064	< 0,001
Плотные среды Левенштейна Йенсена Levenstein Jensen solid media								
(MFX) – моксифлоксацин	63	14	22,22	16	16	100,00	4,500	< 0,001
(LFX) – Левофлоксацин	69	20	28,99	10	10	100,00	3,450	< 0,001
МЛУ по результатам плотных сред	40	23	57,50	39	7	17,95	0,312	< 0,001

Примечание: РХТ – режим химиотерапии, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

Note: MBT – Mycobacterium tuberculosis, MRT – multidrug-resistant tuberculosis.

Обсуждение

Выбор режима терапии в период интенсивной фазы назначается врачебной комиссией, является основополагающим в дальнейшем успехе лечения пациента и зависит от множества факторов. Однако существующие принципы терапии туберкулеза не всегда применимы в реальной практике в связи с разными временными сроками получения данных лабораторной диагностики.

Создание большого разнообразия быстрых диагностических тест-систем, с одной стороны, значительно облегчили тактику врача на первом этапе, но в то же время наличие более чувствительных культуральных методов могут кардинально менять схему терапии при получении новых данных об устойчивости МБТ. Это может произойти ранее чем через 1 мес. при применении жидких сред, через 2–3 мес. – при применении плотных сред. Для повышения результативности исследований применяется бронхоскопия с забором промывных вод бронхов, что также не всегда оказывается информативным при бактериоскопических методах. Наиболее достоверным является исследование операционного материала.

Проблема нарастания МЛУ у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких затрагивает множество аспектов: увеличение длительности лечения, прием большего количества ПТП, что, соответственно, вызывает большее количество неблагоприятных явлений, снижение приверженности к лечению, возрастает риск рецидивов туберкулеза.

Складывается ситуация, что создать универсальный, учитывающий все вышеперечисленные факторы режим в настоящее время не представляется возможным. Нарастание проблемы лекарственной устойчивости, возможно, связано с обеспеченностью препаратами в регионах. Возможность безрецептурного отпуска антибактериальных препаратов, а также применение фторхинолонов в общеврачебной практике приводит к нарастанию устойчивости к препаратам данной группы.

В настоящее время препараты данной группы отнесены к высокоэффективным в отношении МБТ и применяются наравне с такими новыми ПТП, как бедаквилин, деламаид и линезолид. При неадекватном назначении данных препаратов или нарушении других принципов терапии туберкулеза возникает вторичная лекарственная устойчивость и самая опасная ее модификация ШЛУ (устойчивость возбудителя к рифампицину в сочетании с устойчивостью к изониазиду, фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду). Данный вид устойчивости пока еще мало распространен, в данном исследовании таких пациентов не наблюдалось.

Заключение

Смена РХТ в процессе лечения была необходима в 31,6% (25/79) случаев. Режимы преШЛУ назначались только при получении результатов тестов лекарственной чувствительности на жидкие и плотные среды (1–3 мес.). Режим МЛУ уменьшился после получения данных об устойчивости к фторхинолонам по данным посева, однако на данном режиме все еще оставалось наибольшее количество пациентов 51,9% (41/79). Среди данных пациентов смена РХТ МЛУ на пре-ШЛУ в течение интенсивной фазы лечения была осуществлена в 68% (17/25) случаев.

Переход на изониазид-устойчивый режим произошел в 1/25 (4%) случаев, на МЛУ-ТБ режим 7/25 (28%), на пре-ШЛУ режим 17/25 (68%).

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких диагноз верифицирован методами бактериоскопии и ПЦР в 65/79 (82,2%) случаев с подтверждением посева на твердую среду.

Только культуральными методами дополнительно выявлено еще 14 (17,7%) случаев.

Совершенствование систем диагностики и поиска *M. tuberculosis* имеет большое значение в клинической практике врача-фтизиатра, позволяет быстро и своевременно назначать оптимальный набор ПТП.

Литература / References

- Singh N., Singh P.K., Singh U., Garg R., Jain A. Fluoroquinolone drug resistance among MDR-TB patients increases the risk of unfavourable interim microbiological treatment outcome: An observational study. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021;24:40–44. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.11.011.
- Singh V., Chibale K. Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis. *Acc. Chem. Res.* 2021;54(10):2361–2376. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00878.
- Chakaya J., Petersen E., Nantanda R., Mungai B.N., Migliori G.B., Amanullah F et al. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report – not so good news and turning the tide back to End TB. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;124 Suppl. 1:S26–S29. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.011.
- Багиров М.А., Лепеха Л.Н., Садовникова С.С., Ерохина М.В., Карпина Н.Л., Красникова Е.В. Показания к хирургическому лечению туберкулеза легких в современных условиях. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2018;(2):43–81. Bagirov M.A., Lepexha L.N., Sadovnikova S.S., Erokhina M.V., Karpina N.L., Krasnikova E.V. Indications for surgical treatment of pulmonary tuberculosis in modern conditions. *Tuberculosis and socially significant diseases.* 2018;(2):43–81. (In Russ.).
- Яблонский П.К., Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Чижов А.Л., Алексеев Д.Ю. и др. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(2):67–75. Yablonskii P.K., Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E.N., Chizhov A.L., Alekseev D.Yu., Pavlova M.V. Improving the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis using new therapy regimens. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2022;15(2):67–75. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75.
- Espinosa-Pereiro J., Sánchez-Montalvá A., Aznar M.L., Espiau M. MDR tuberculosis treatment. *Medicina.* 2022;58(2):188. DOI: 10.3390/medicina58020188.
- Gao M., Gao J., Xie L., Wu G., Chen W., Chen Y. et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(4):597–602. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.004.
- Lecai J., Mijiti P., Chuangyue H., Mingzhen L., Qian G., Weiguo T. et al. Predictors and Trends of MDR/RR-TB in Shenzhen China: A Retrospective 2012–2020 Period Analysis. *Infect. Drug Resist.* 2021;14:4481–4491. DOI: 10.2147/IDR.S335329.
- Быков И.А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(6):59–65. Bykov I.A. Socio-demographic factors contributing to the spread of multidrug-resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(6):59–65. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65.
- Бородулина Е.А., Рогожкин П.В., Олефиоров А.С., Колесник А.В., Ураксина М.В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, полученных из операционного материала у больных туберкулезом легких. *Медицинский альянс.* 2021;9(1):6–10. Borodulina E.A., Rogozhkin P.V., Olefirov A.S., Kolesnik A.V., Urakchina M.V. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis obtained from surgical material in patients with pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance.* 2021;9(1):6–10. (In Russ.). DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-6-10.

Информация о вкладе авторов

Бородулина Е.А. предложила концепцию и дизайн исследования, разработала его протокол.

Ураксина М.В. проводила сбор данных, выполняла динамическое наблюдение за группой исследования.

Еременко Е.П. анализировала и интерпретировала данные, формировала выборку пациентов, вместе с Ураксиной М.В. была написана исходная версия рукописи.

Бородулина Е.А. внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Ларионова Т.М. – написание текста статьи.

Герасимов А.Н. проводил статистическую обработку материалов, анализировал литературные данные.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Ураксина Мария Владимировна, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, <https://orcid.org/0000-0002-6682-2440>.

E-mail: mmuraxina@gmail.com.

Еременко Екатерина Павловна, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>.

E-mail: eremenko.ep@mail.ru.

Ларионова Татьяна Михайловна, ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара.

E-mail: tatyanad_u.n@mail.ru.

Герасимов Андрей Николаевич, д-р физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>.

E-mail: andr-gerasim@yandex.ru.

 **Бородулина Елена Александровна**, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Поступила 02.10.2023;
рецензия получена 11.12.2023;
принята к публикации 14.11.2024.

Information on author contributions

Borodulina E.A. proposed study concept and design, developed its protocol.

Uraksina M.V. collected data, performed dynamic observation of the study group.

Eremenko H.P. analyzed and interpreted the data, formed a sample of patients, together with Uraksina M.V. wrote the original version of the manuscript.

Borodulina E.A. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Larionova T.M. writing the text of the article.

Gerasimov A.N. carried out statistical processing of materials, analyzed literary data.

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

Information about the authors

Elena A. Borodulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Mariya V. Uraksina, Assistant, Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0002-6682-2440>.

E-mail: mmuraxina@gmail.com.

Ekaterina P. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>.

E-mail: eremenko.ep@mail.ru.

Tatyana M. Larionova, The resident, Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara.

E-mail: tatyanad_u.n@mail.ru.

Andrey N. Gerasimov, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Leading Research Scientist, Organizational and Methodological Department, FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>.

E-mail: andr-gerasim@yandex.ru.

 **Elena A. Borodulina**, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Received 02.10.2023;
review received 11.12.2023;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-776>
УДК 616.23/.24-002.2:616.151:612.112.95

Характеристика субпопуляций моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких

И.Ю. Сугайло, Д.Е. Наумов, О.О. Котова, Д.А. Гассан,
Я.Г. Горчакова, Е.Г. Шелудько

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДНЦ ФПД),
675000, Российская Федерация, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Аннотация

Обоснование. Моноциты, являясь предшественниками макрофагов, играют важную роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Традиционно выделяют классические (CD14⁺⁺/CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺/CD16⁺) и неклассические (CD14⁺/CD16⁺⁺) субпопуляции моноцитов, отличающиеся различными функциональными характеристиками.

Цель и масштаб исследования: исследовать количественное соотношение циркулирующих субпопуляций моноцитов у больных ХОБЛ, выявить их возможную взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания и гуморальными маркерами воспаления.

Материал и методы. Обследованы 47 больных ХОБЛ, преимущественно II–III степени тяжести по GOLD (основная группа), и 25 лиц, не имевших бронхиальной обструкции (контрольная группа). Субпопуляции моноцитов определяли методом проточной цитометрии. Концентрации цитокинов в плазме крови измеряли с помощью мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре. Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирометрии.

Результаты. У больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой наблюдали сниженное количество неклассических моноцитов (10,5 (6,7–15,1)% против 14,4 (8,3–18,4)%, $p = 0,04$). Больше содержание классических моноцитов было ассоциировано с более выраженным снижением бронхиальной проходимости (ОФВ₁, $\rho = -0,37$; $p = 0,007$), тогда как для промежуточных моноцитов была характерна прямая взаимосвязь с ОФВ₁ ($\rho = 0,42$; $p = 0,003$). Число неклассических моноцитов в основной группе имело обратные корреляции с концентрациями цитокинов.

Заключение. Полученные результаты указывают на дефицит неклассических моноцитов у больных ХОБЛ, что может способствовать системному воспалительному ответу. В то же время классические формы моноцитов могут быть вовлечены в формирование бронхиальной обструкции.

Ключевые слова:	субпопуляции моноцитов; хроническая обструктивная болезнь легких; воспаление; цитокины; проточная цитометрия.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005).
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 140 от 16.12.2021 г.). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Характеристика субпопуляций моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):107–114. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-776 .

Characteristics of monocyte subpopulations in peripheral blood of the patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ivana Yu. Sugaylo, Denis E. Naumov, Olesya O. Kotova, Dina A. Gassan,
Yana G. Gorchakova, Elizaveta G. Sheludko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22, Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Abstract

Rationale. As the precursors of macrophages, monocytes play an important role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Traditionally, classical (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) and non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺) subpopulations of monocytes are distinguished, which differ in their functional characteristics.

Aim: To study the relative amount of circulating subpopulations of monocytes in patients with COPD and to identify their possible relationship with pulmonary function and humoral inflammatory markers.

Methodology and Research Methods. The study enrolled 47 patients with COPD, predominantly GOLD II-III, and 25 individuals without bronchial obstruction (control group). Monocyte subpopulations were determined by flow cytometry. Plasma cytokine concentrations were measured using a multiplex assay on a flow cytometer. Pulmonary function was assessed by spirometry.

Results. A reduced number of non-classical monocytes was observed in COPD patients as compared to the control group (10.5 (6.7–15.1)% vs. 14.4 (8.3–18.4)%, $p = 0.04$). Higher content of classical monocytes was associated with a more pronounced decrease in bronchial patency (FEV_1 , $\rho = -0.37$, $p = 0.007$), while intermediate monocytes were characterized by a direct relationship with FEV_1 ($\rho = 0.42$, $p = 0.003$). The number of non-classical monocytes in the main group had inverse correlations with cytokine concentrations.

Conclusion. The obtained results indicate a deficiency of non-classical monocytes in COPD patients, which may contribute to systemic inflammatory response, while classical forms of monocytes may be involved in the formation of bronchial obstruction.

Keywords:	monocytes; subpopulations; COPD; inflammation; cytokines; flow cytometry.
Funding:	the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005).
Compliance with ethical standards:	All participants signed an informed consent to participate in the study.
For citation:	Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Sheludko E.G. Characteristics of monocyte subpopulations in peripheral blood of the patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):107–114. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-776 .

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, занимающее лидирующие позиции среди причин смертности. Текущая распространенность ХОБЛ приближается к 12%, при этом, согласно прогнозам, к 2050 г. она возрастет на 23%, а общее количество больных в мире достигнет 600 млн человек [1].

ХОБЛ рассматривается как хроническое воспалительное заболевание легких, развивающееся в ответ на воздействие аэрополлютантов и компонентов сигаретного дыма. Известно, что лишь у 10–20% длительно курящих лиц развивается ХОБЛ, что говорит о наличии индивидуальных факторов предрасположенности к заболеванию [2].

Согласно данным транскриптомного профилирования, моноциты могут играть важную роль в патогенезе ХОБЛ [3]. Известно, что ХОБЛ характеризуется хрониче-

ским системным воспалением, которое запускает петлю положительной обратной связи, активируя гемопоэтические предшественники и генерируя зрелые миелоидные клетки с повышенным воспалительным потенциалом. Таким образом, воспалительные медиаторы индуцируют изменения на уровне клеток костного мозга, которые проявляются в том числе и в моноцитах (классических, промежуточных и неклассических) и далее в макрофагах, что может отрицательно влиять на течение заболевания [4].

На основании экспрессии поверхностных молекул CD14 и CD16 выделяют 3 основные субпопуляции моноцитов, которым присущи различные функциональные особенности. При этом важно, что данные субпопуляции способны трансформироваться из одной в другую по мере созревания. Так, первичная дифференцировка моноцитов из предшественников происходит преимущественно в костном мозге под действием макрофагального колониестимулирующего фактора, в результате

чего в кровь высвобождаются классические моноциты (CD14⁺⁺CD16⁻), где они циркулируют в течение суток. Далее большинство из них покидают кровотоки и переходят в ткани либо погибают. Приблизительно 1% циркулирующих классических моноцитов дифференцируется в промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺) формы, а спустя 4,3 дня вся популяция промежуточных моноцитов превращается в неклассические (CD14⁺CD16⁺⁺) [4].

Классические моноциты преобладают в общей популяции моноцитов: у здоровых людей данная субпопуляция составляет около 85% [5]. Они несут паттерн-распознающие рецепторы, благодаря которым распознают и поглощают бактерии, липиды, апоптотические клетки, большое количество хемокиновых рецепторов, продуцируют активные формы кислорода, IL-6, IL-8, CCL-2, CCL-3, CCL-5 [4]. Оседая в тканях, классические моноциты, по-видимому, могут иметь большой потенциал трансформации в провоспалительные макрофаги, поскольку экспрессируют больше рецепторов CD116 к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору [6]. Кроме этого, известно, что макрофаги, дифференцированные из CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора, отличаются наиболее выраженной реакцией в ответ на стимуляцию липополисахаридами, в частности, экспрессируют высокие уровни CD86, различных цитокинов, демонстрируют повышенную фагоцитарную активность [7].

Промежуточные моноциты составляют лишь 5% от общего количества, однако продуцируют множество провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-1 β , IL-6, CCL3), несут на своей поверхности хемокиновые рецепторы CCR5 и CX3CR1, выступают как антигенпрезентирующие клетки [4]. Есть исследования, приписывающие данному подтипу противоопухолевые свойства [6]. J. Skrzeczyńska-Moncznik и соавт. утверждают, что данные клетки продуцируют IL-10 в ответ на активацию TLR [9]. Таким образом, истинная роль промежуточных моноцитов остается неясной. Еще предстоит уточнить, в каком соотношении и в каких условиях данные клетки продуцируют про- и противовоспалительные цитокины.

Неклассические моноциты составляют около 10%, экспрессируют высокие уровни рецепторов CX3CR1 и CD11c [4]. Данные клетки способны адгезироваться к эндотелиальным клеткам, осуществляя «патрулирование» стенок сосудов, удаляют мертвые клетки, демонстрируют FcR- и комплимент-опосредованный фагоцитоз. Они не реагируют на бактериальные сигналы, однако избирательно продуцируют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β и CCL3) в ответ на вирусные нуклеиновые кислоты и иммунные комплексы, что может указывать на важную роль неклассических моноцитов в формировании иммунного ответа на вирусные патогены, а также в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Показано, что экстравазация этого типа моноцитов в ткани сопровождается их дифференцировкой в противовоспалительный M2 фенотип макрофагов [10].

Недавние исследования показали, что нарушение соотношения субпопуляций моноцитов встречается в развитии атеросклероза, сахарного диабета, инсульта, инфаркта миокарда и при других заболеваниях, связанных с иммунным воспалением [10]. При этом работы, в которых анализировали число различных субпопуляций моноцитов в крови больных ХОБЛ, крайне малочисленны и противоречивы. Таким образом, актуальным остается

дальнейшее изучение роли субпопуляций моноцитов при ХОБЛ, в том числе выявление корреляций с клиническими и молекулярными признаками заболевания, подтверждение взаимосвязи дисфункции макрофагов с нарушениями на уровне моноцитов периферической крови.

Цель исследования: изучение количественного соотношения циркулирующих субпопуляций моноцитов у больных ХОБЛ, выявление их возможной взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания и гуморальными маркерами воспаления.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом № 200н от 01.04.2016 г. МЗ РФ, одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 140 от 16.12.2021 г.). Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

На базе клинико-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) были обследованы 47 больных ХОБЛ вне обострения и 25 лиц контрольной группы. Из исследования исключались лица, имевшие эндокринные, онкологические, инфекционные заболевания, а также прочую респираторную патологию, кроме ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита (у курящих лиц контрольной группы). Сравнительная клиническая характеристика и показатели вентиляционной функции легких для обследованных групп отражена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика основной и контрольной групп

Table 1. Clinical and functional characteristics of the main and control groups

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Возраст, лет	63,0 ± 1,42	51,0 ± 2,00	< 0,001
Пол (м/ж), %	85 / 15	100 / 0	0,045
ИК, пачка-лет	35,1 ± 2,51	18,7 ± 4,39	0,002
ИК >20 пачка-лет, n (%)	36 (76,6)	6 (24)	< 0,001
ЖЕЛ, % от должного	64 (52–76)	98 (94–108)	< 0,001
ФЖЕЛ, % от должного	66 (52–81)	101 (96–112)	< 0,001
ОФВ ₁ , % от должного	38 (28–56)	101 (85–110)	< 0,001
ИТ, %	47,6 (38,3–62,9)	78,6 (72,12–81,9)	< 0,001
ПОС, % от должного	42 (30–59)	97 (89–103)	< 0,001
МОС ₂₅ , % от должного	23 (18–42)	93 (64–107)	< 0,001
МОС ₅₀ , % от должного	15 (12–24)	84,6 (59–107)	< 0,001
МОС ₇₅ , % от должного	15 (10–23)	64 (47–92)	< 0,001
СОС _{25–75} , % от должного	17 (11–23)	83,4 (55,5–95,45)	< 0,001

Примечание: ИК – индекс курения, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, ИТ – индекс Тиффно, ПОС – пиковая объемная скорость, МОС₂₅ – мгновенная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ, МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ, МОС₇₅ – мгновенная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ, СОС_{25–75} – средняя объемная скорость в диапазоне 25–75% ФЖЕЛ.

В структуре ХОБЛ преобладали пациенты со средней степенью бронхиальной обструкции, согласно классификации Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD II, 52,2%). Реже встречались больные с тяжелой (GOLD III) обструкцией (32,6%); крайне тяжелое течение заболевания (GOLD IV) было зарегистрировано в 13,0% случаев, и лишь у 2,2% больных наблюдалось легкое течение ХОБЛ (GOLD I). Среди больных ХОБЛ заболевание было ассоциировано с курением в 91,5% случаев. В контрольную группу входили лица без признаков бронхиальной обструкции, из них 48% были курильщиками.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем лицам выполняли спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария). При этом оценивали величины объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ₁ к жизненной емкости легких (индекс Тиффно (ИТ)), пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенные объемные скорости выдоха на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС_{25–75}).

Лабораторные исследования выполняли с привлечением оборудования Центра коллективного пользования ДНЦ ФПД. Периферическую венозную кровь отбирали в пробирку, содержащую ЭДТА, эритроциты лизировали 15 мин с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США) и однократно отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), согласно протоколу производителя для получения суспензии лейкоцитов. К полученным лейкоцитам добавляли антитела к CD45 APC-Cy7 (Elabscience, КНР), CD14 PE-Cy7 (Elabscience, КНР), CD16 PerCP-Cy5.5 (Elabscience, КНР) и инкубировали при 4 °C в течение ночи. Методический подход с длительной инкубацией был выбран ввиду ряда преимуществ, подробно описанных в работе С.Е. White и соавт. [11]. После окончания инкубации клетки отмывали в 2 мл ФСБ, ресуспендировали и анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), используя программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США). Лейкоциты гейтировали как CD45⁺ клетки. Гранулоциты определяли как CD16⁺ клетки с высоким боковым светорассеянием (SSC-A). Моноциты гейтировали на графиках прямого светорассеяния (FSC-A) и SSC-A. Число классических (CD14⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺CD16⁺) и неклассических (CD14⁺CD16⁺⁺) моноцитов определяли на графиках PE-Cy7 × PerCP-Cy5.5 и выражали в процентах от общей популяции моноцитов. Концентрации цитокинов IL-4, IL-2, CXCL-10, IL-1β, TNF-α, MCP-1, IL-17A, IL-6, IL-10, IFN-γ, IL-12p70, IL-8 в плазме крови измеряли в пикограммах на миллилитр (пг/мл) с помощью мультиплексного анализа коммерческими наборами LEGENDplex (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете STATISTICA 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для переменных с нормальным распределением данные представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Для количественных переменных, с распределением, отличным от нормального, данные представлены в виде Me (Q1–Q3), где Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильный диапазон. Проверку нормальности распределения пере-

менных проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценку значимости межгрупповых различий для нормально распределенных количественных переменных выполняли с помощью t -критерия Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения – U -критерия Манна – Уитни. Поиск статистически значимых взаимосвязей между количественными переменными проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена r . Ассоциации для качественных переменных в основной и контрольной группах оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты

При анализе субпопуляций моноцитов у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой было отмечено сниженное количество неклассических моноцитов, причем, судя по медианным значениям, данное снижение происходило преимущественно за счет нарастания числа классических форм, тогда как процент промежуточных моноцитов был одинаковым (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение субпопуляций моноцитов между больными хронической обструктивной болезнью легких и лицами контрольной группы

Table 2. Comparison of monocyte subpopulations between COPD patients and controls

Субпопуляции моноцитов	Больные ХОБЛ	Контрольная группа	Значимость (p)
Моноциты классические, %	61,4 (47,7–72,4)	53,3 (45,5–73,7)	0,33
Моноциты промежуточные, %	26,1 (17,4–38,2)	26,8 (17,6–38,4)	0,89
Моноциты неклассические, %	10,5 (6,7–15,1)	14,4 (8,3–18,4)	0,04

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Число неклассических и промежуточных моноцитов обратно коррелировало с классическими формами ($\rho = -0,60$; $p < 0,001$ и $\rho = -0,85$; $p < 0,001$ соответственно). Данная особенность была характерна для обеих исследуемых групп. Прослеживалась тенденция к прямой корреляции между неклассической и промежуточной субпопуляциями ($\rho = 0,21$; $p = 0,08$).

При сравнении куривших и некуривших лиц контрольной группы достоверных различий в относительном количестве субпопуляций моноцитов обнаружено не было. Тем не менее, было заметно, что по аналогии с больными ХОБЛ курившие лица характеризовались некоторым снижением числа промежуточных и неклассических форм моноцитов (табл. 3). По всей видимости, различия в содержании неклассических моноцитов, выявленные между больными ХОБЛ и объединенной группой, были преимущественно обусловлены наличием в контрольной группе некуривших лиц, поскольку при сравнении больных ХОБЛ со здоровыми курильщиками различия отсутствовали ($p = 0,34$), а при сравнении с некурившими, напротив, нарастали ($p = 0,02$).

Корреляционный анализ позволил установить, что среди больных ХОБЛ число классических моноцитов уменьшается с возрастом ($\rho = -0,33$; $p = 0,02$), а число промежуточных, наоборот, нарастает ($\rho = 0,30$; $p = 0,04$). В контрольной группе аналогичных закономерностей найдено не было.

Таблица 3. Сравнение субпопуляций моноцитов между курящими и некурящими лицами контрольной группы**Table 3.** Comparison of monocyte subpopulations between smokers and non-smokers in the control group

Субпопуляции моноцитов	Курящие	Некурящие	Значимость (p)
Моноциты классические, %	58,1 (47,3–74,7)	51,7 (45,1–63,3)	0,31
Моноциты промежуточные, %	21,1 (17,1–36,5)	30,6 (19,8–38,4)	0,46
Моноциты неклассические, %	11,2 (7,4–17,6)	14,8 (11,4–21,5)	0,34

Мы выявили взаимосвязи числа классических и промежуточных моноцитов с параметрами вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ (табл. 4). Больше содержание классических моноцитов было ассоциировано с более выраженной бронхиальной обструкцией, тогда как промежуточные моноциты, напротив, демонстрировали прямую корреляцию как с объемными показателями, так и с показателями проходимости дыхательных путей. Среди лиц контрольной группы была обнаружена лишь обратная корреляция промежуточных моноцитов с ПОС ($\rho = -0,51$; $p = 0,009$).

Таблица 4. Корреляции между числом классических и промежуточных моноцитов и показателями вентиляционной функции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких**Table 4.** Correlations between the number of classical and intermediate monocytes and parameters of pulmonary ventilation function in patients with COPD

Показатели	Классические моноциты, %	Промежуточные моноциты, %
ЖЕЛ, % от должного	$\rho = -0,33$; $p = 0,02$	$\rho = 0,32$; $p = 0,03$
ФЖЕЛ, % от должного	$\rho = -0,35$; $p = 0,02$	$\rho = 0,34$; $p = 0,02$
ОФВ ₁ , % от должного	$\rho = -0,37$; $p = 0,007$	$\rho = 0,42$; $p = 0,003$
ИТ, %	$\rho = -0,22$; $p = 0,13$	$\rho = 0,28$; $p = 0,05$
ПОС, % от должного	$\rho = -0,33$; $p = 0,02$	$\rho = 0,33$; $p = 0,02$
МОС ₂₅ , % от должного	$\rho = -0,24$; $p = 0,1$	$\rho = 0,25$; $p = 0,08$
МОС ₅₀ , % от должного	$\rho = -0,32$; $p = 0,03$	$\rho = 0,35$; $p = 0,02$
МОС ₇₅ , % от должного	$\rho = -0,34$; $p = 0,02$	$\rho = 0,38$; $p = 0,007$
СОС _{25–75} , % от должного	$\rho = -0,39$; $p = 0,007$	$\rho = 0,39$; $p = 0,007$

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, ИТ – индекс Тиффно, ПОС – пиковая объемная скорость, МОС₇₅ – мгновенная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ, МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ, МОС₂₅ – мгновенная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ, СОС_{25–75} – средняя объемная скорость в диапазоне 25–75% ФЖЕЛ, ρ – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень статистической значимости.

При сравнительном анализе концентраций цитокинов в сыворотке крови у больных ХОБЛ были выявлены более высокие уровни MCP-1 и IL-6 (табл. 5). С индексом курения в некоторой степени был взаимосвязан только IL-17A ($\rho = 0,28$; $p = 0,06$).

Таблица 5. Концентрации цитокинов в плазме больных хронической обструктивной болезнью легких и лиц контрольной группы, пг/мл**Table 5.** Concentrations of cytokines in the plasma of patients with COPD and control group

Показатели	Больные ХОБЛ	Контрольная группа	Значимость (p)
IL-4	2,48 (0,73–5,02)	1,56 (1,11–4,22)	0,69
IL-2	0,99 (0,24–1,84)	1,06 (0,54–1,60)	0,75
CXCL-10	61,0 (44,7–97,3)	61,0 (51,5–79,8)	0,99
IL-1 β	6,26 (0,0–13,42)	5,38 (0,0–9,36)	0,66
TNF- α	0,81 (0,26–2,41)	1,03 (0,14–2,46)	0,85
MCP-1	62,9 (52,0–89,6)	53,7 (42,8–68,9)	0,04
IL-17A	2,29 (1,11–3,83)	1,98 (1,34–3,17)	0,67
IL-6	2,81 (1,63–4,65)	1,43 (0,49–2,44)	0,002
IL-10	1,25 (0,61–2,10)	1,12 (0,54–2,03)	0,78
IFN- γ	3,15 (0,26–5,39)	3,57 (1,11–6,59)	0,39
IL-12p70	3,29 (1,19–5,71)	2,63 (1,53–4,65)	0,77
IL-8	2,84 (1,76–4,16)	2,96 (2,0–3,69)	0,91

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, IL – интерлейкин, CXCL-10 – хемокиновый лиганд 10, содержащий мотив C-X-C, TNF- α – фактор некроза опухоли α , MCP-1 – моноклеточный хемоаттрактантный белок 1, IFN- γ – интерферон γ .

Среди больных ХОБЛ число неклассических моноцитов обратно коррелировало с концентрациями большинства цитокинов (IL-4 $\rho = -0,30$; $p = 0,04$; IL-2 $\rho = -0,36$; $p = 0,01$; IL-1 β $\rho = -0,35$; $p = 0,02$; TNF- α $\rho = -0,47$; $p < 0,001$; IL-17A $\rho = -0,34$; $p = 0,02$; IL-6 $\rho = -0,32$; $p = 0,03$; IL-10 $\rho = -0,34$; $p = 0,02$; IFN- γ $\rho = -0,35$; $p = 0,01$; IL-12p70 $\rho = -0,30$; $p = 0,04$; IL-8 $\rho = -0,40$; $p = 0,004$). Среди лиц контрольной группы какие-либо корреляции между процентным содержанием субпопуляций моноцитов и уровнями цитокинов отсутствовали.

Обсуждение

В целом процент промежуточных моноцитов как среди больных ХОБЛ, так и в контрольной группе оказался заметно выше по сравнению с традиционно наблюдаемым для здоровой популяции (см. табл. 2). Мы считаем, что данная особенность преимущественно связана с возрастом обследованных, а также наличием сопутствующей патологии, в том числе скрытой. Данное предположение подтверждается выявленной прямой корреляцией между процентным содержанием промежуточных моноцитов и возрастом. Кроме этого нельзя исключать, что вклад в наблюдаемое соотношение субпопуляций моноцитов мог внести способ подготовки образцов, включающий длительную инкубацию клеток с антителами. Тем не менее, факты, которые могли бы однозначно указывать на это, в настоящее время отсутствуют.

Мы установили, что для больных ХОБЛ характерно уменьшение популяции неклассических моноцитов в периферической крови с некоторым (статистически незначимым) увеличением классической субпопуляции (см. табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами, полученными С.П. Чумаковой и соавт. [12]. В частности авторы также обнаружили увеличение доли классических моноцитов у больных ХОБЛ за счет снижения относительного числа других популяций. Эти данные вполне согласуются с патогенезом заболевания: в ответ на действие аэрополлютантов активируется местный врожденный иммунитет с последующим фагоцитозом патогенных частиц, что обуславливает потребность в классических моноцитах.

Другими исследователями были получены альтернативные данные о соотношении субпопуляций моноцитов при ХОБЛ. W.D. Cornwell и соавт. обнаружили, что ХОБЛ сопровождается увеличением количества классических и промежуточных моноцитов в крови, тогда как в случае тяжелой степени заболевания также наблюдается рост неклассической субпопуляции клеток [13]. A. Day и соавт. не нашли различий в процентном соотношении субпопуляций моноцитов крови у здоровых некурящих лиц, курильщиков и больных ХОБЛ [14]. Некоторые авторы не проводили сравнения ХОБЛ со здоровыми лицами, но сравнивали больных ХОБЛ с наличием и отсутствием дефицита α_1 -антитрипсина. В результате было установлено, что у больных с дефицитом фермента неклассические моноциты в крови практически отсутствовали, а промежуточные исчезали после экспозиции с липополисахаридами (LPS) [15].

Y. Hu и соавт. с помощью секвенирования транскриптома единичных клеток проанализировали клеточный состав лейкоцитов легких и установили, что у больных ХОБЛ обнаруживается существенно больше неклассических моноцитов, чем у здоровых лиц (20,55 против 2,79%) [16]. Данное наблюдение дает основание предполагать, что сниженное число неклассических моноцитов периферической крови, обнаруженное в настоящем исследовании, может быть обусловлено усиленной миграцией данной субпопуляции клеток в легкие из системного кровотока.

Мы не выявили статистически значимых изменений в составе субпопуляций моноцитов у курильщиков без бронхиальной обструкции в сравнении со здоровыми некурящими лицами (см. табл. 3). Тем не менее, было заметно, что медианный показатель неклассических моноцитов у них несколько снижен. Таким образом, вероятно роль курения в индукции снижения содержания неклассических моноцитов при ХОБЛ. Отсутствие значимых различий между курящими и некурящими лицами контрольной группы может быть обусловлено небольшим числом обследованных.

В нашем исследовании выявлено, что в крови больных ХОБЛ преобладает продукция провоспалительных цитокинов MCP-1 и IL-6 (см. табл. 5). Повышенные концентрации MCP-1, мощного хемоаттрактанта, способствующего миграции и инфильтрации моноцитов, и IL-6, продуцируемого в большом количестве классическими макрофагами [4], являются проявлением хронического системного воспалительного ответа при ХОБЛ. R. Aldonyte и соавт. выявили увеличение аналогичных цитокинов у больных ХОБЛ при активации моноцитов LPS *in vitro* [17], что позволяет предположить, что источниками повышенных уровней MCP-1 и IL-6 в сыворотке больных ХОБЛ в нашем исследовании также являются моноциты.

Мы обнаружили обратные корреляции числа неклассических моноцитов с цитокинами в сыворотке крови больных ХОБЛ, что указывает на противовоспалительный потенциал данных клеток. Имеющиеся взгляды на природу неклассических моноцитов остаются противоречивыми: некоторые исследователи характеризуют данные клетки как слабо продуцирующие различные цитокины в ответ на стимуляцию LPS, другие, напротив, свидетельствуют о высокой способности секретировать провоспалительные медиаторы, в том числе TNF- α и IL-1 β . Возможно, столь полярные мнения являются результатом использования различных подходов для

получения чистой субпопуляции неклассических моноцитов [4].

Другим объяснением может служить непреднамеренная контаминация неклассических моноцитов промежуточными формами или осознанное исключение промежуточных моноцитов из анализа с дихотомическим делением популяции моноцитов на CD14⁺ и CD16⁺ клетки. Кроме того, первоначальные выводы о патогенной природе неклассических моноцитов при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, атеросклероз и системная красная волчанка, в большей мере оказались ошибочными, поскольку были основаны лишь на выявленной ассоциации увеличенного числа неклассических моноцитов с соответствующей патологией или ее признаками. В то же время наблюдаемое увеличение числа неклассических моноцитов лишь отражало активацию процессов саногенеза и на самом деле сдерживало прогрессирование заболевания [18].

Проведенное нами исследование позволило установить, что среди больных ХОБЛ процент классических моноцитов обратно коррелировал с проходимость дыхательных путей. Для клеток промежуточного типа, напротив, отмечалась прямая взаимосвязь со спирометрическими показателями (см. табл. 4). При этом у лиц контрольной группы наблюдалась обратная зависимость числа промежуточных моноцитов и ПОС как одного из индикаторов проходимости дыхательных путей, что вынуждает думать о возможных функциональных различиях промежуточной субпопуляции клеток у больных ХОБЛ и здоровых лиц. Нам не удалось найти подобных исследований в мировой литературе. Доступные данные указывают лишь на связь общего числа моноцитов с обострениями ХОБЛ. При этом процентное содержание моноцитов > 10% или < 7,4% увеличивало риск развития обострений [19].

Тем не менее, в модели муковисцидоза у мышей было установлено, что повышенное число классических моноцитов, которые в отличие от промежуточных форм экспрессируют большое количество рецепторов к MCP-1 (CCR2), ассоциировано с ремоделированием дыхательных путей и паренхимы легких. Согласно результатам исследования, данная взаимосвязь может объясняться стимулирующей ролью классических моноцитов в отношении процессов активации и рекрутинга нейтрофилов в респираторном тракте, а также повышенной продукцией фактора TGF- β и связанного с ним SMAD2-опосредованного сигналинга. При этом экспрессия классическими моноцитами CCR2 имела принципиальное значение в формировании наблюдаемых патологических изменений, поскольку их нокаут или блокирование оказывали заметный терапевтический эффект при муковисцидозе [20].

Выводы

Установлено, что больные ХОБЛ характеризуются сниженным числом циркулирующих неклассических моноцитов, что может вносить вклад в формирование системного воспалительного ответа и развитие данного заболевания. При этом более высокое содержание классических моноцитов хотя и не оказывает влияния на уровни цитокинов, по-видимому, способствует прогрессированию бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ.

Интерес для дальнейших исследований представляется изучение молекулярных механизмов, регулирующих

дифференцировку промежуточных и неклассических моноцитов из классических форм, и характеристика их состояния у больных ХОБЛ. Кроме этого, ввиду дефицита информации, внимания заслуживает более углубленный анализ функциональных особенностей отдельных субпопуляций моноцитов при ХОБЛ *in vitro*, в том числе фагоцитарной активности, продукции цитокинов, экспрессии рецепторов, позволяющих реагировать на факторы хемотаксиса, а также способности дифференцироваться в M1/M2 макрофаги.

Литература / References

- Boers E., Barrett M., Su J.G., Benjafield A.V., Sinha S., Kaye L. et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Netw. Open.* 2023;6(12):2346598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598.
- Pérez-Rubio G., Córdoba-Lanus E., Cupertino P., Cartujano-Barrera F., Campos M.A., Falfán-Valencia R. Role of genetic susceptibility in nicotine addiction and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Invest. Clin.* 2019;71:36–54. DOI: 10.24875/RIC.18002617.
- Lee Y., Song J., Jeong Y., Choi E., Ahn C., Jang W. Meta-analysis of single-cell RNA-sequencing data for depicting the transcriptomic landscape of chronic obstructive pulmonary disease. *Comput. Biol. Med.* 2023;167:107685. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2023.107685.
- Williams H., Mack C., Baraz R., Marimuthu R., Naralashetty S., Li S. et al. Monocyte differentiation and heterogeneity: Inter-subset and inter-individual differences. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8757. DOI: 10.3390/ijms24108757.
- Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., Давыдова Н.И., Калинин Н.М. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология.* 2018;20(6):815–824.
- Kalashnikova A., Voroshilova T., Chinenova L., Davydova N.I., Kalinina N.M. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology. Meditsinskaya Immunologiya.* 2018;20(6):815–824. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-815-824.
- Evren E., Ringqvist E., Tripathi K.P., Sleiers N., Rives I.C., Alisjahbana A. et al. Distinct developmental pathways from blood monocytes generate human lung macrophage diversity. *Immunity.* 2021;54(2):259–275. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.12.003.
- Vishnyakova P., Poltavets A., Karpulevich E., Maznina A., Vtorushina V., Mikhaleva L. et al. The response of two polar monocyte subsets to inflammation. *Biomed. Pharmacother.* 2021;139:111614. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111614.
- Szaflarska A., Baj-Krzyworzeka M., Siedlar M., Weglarczyk K., Ruggiero I., Hajto B. et al. Antitumor response of CD14⁺/CD16⁺ monocyte subpopulation. *Exp. Hematol.* 2004;32:748–755. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.05.027.
- Skrzeczynska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10. *Scand. J. Immunol.* 2008;67(2):152–159. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x.
- Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: Phenotypical vs. functional differentiation. *Front. Immunol.* 2014;5:514 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00514.
- Whyte C.E., Tumes D.J., Liston A., Burton O.T. Do more with less: Improving high parameter cytometry through overnight staining. *Curr. Protoc.* 2022; 2(11):e589. DOI: 10.1002/cpz1.589.
- Чумакова С.П., Винс М.В., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Прякин А.С. и др. Субпопуляции моноцитов крови у больных с генерализованной гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(1):277–285.
- Chumakova S.P., Vins M.V., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S. et al. Subpopulations of blood monocytes in patients with generalized hypoxia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(1):277–285. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-277-285.
- Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J. et al. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2018;18(1):101. DOI: 10.1186/s12890-018-0664-y.
- Day A., Barnes P., Donnelly L. Monocyte sub-populations do not reflect differences in COPD macrophage phenotype. *Eur. Respir. J.* 2015;46:PA383. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA383.
- Stolk J., Aggarwal N., Hochnadel I., Wrenger S., Martinez-Delgado B., Welte T. et al. Blood monocyte profiles in COPD patients with PiMM and PiZZ α_1 -antitrypsin. *Respir. Med.* 2019;148:60–62. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.001.
- Hu Y., Shao X., Xing L., Li X., Nonis G.M., Koelwyn G.J. et al. Single-cell sequencing of lung macrophages and monocytes reveals novel therapeutic targets in COPD. *Cells.* 2023;12(24):2771. DOI: 10.3390/cells12242771.
- Aldonete R., Jansson L., Piitulainen E., Janciauskiene S. Circulating monocytes from healthy individuals and COPD patients. *Respir. Res.* 2003;4(1):11. DOI: 10.1186/1465-9921-4-11.
- Chimen M., Yates C.M., McGettrick H.M., Ward L.S., Harrison M.J., Apta B. et al. Monocyte subsets coregulate inflammatory responses by integrated signaling through TNF and IL-6 at the endothelial cell interface. *J. Immunol.* 2017;198:2834–2843. DOI: 10.4049/jimmunol.1601281.
- Lin C.H., Li Y.R., Lin P.R., Wang B.Y., Lin S.H., Huang K.Y. et al. Blood monocyte levels predict the risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective case-control study. *Sci. Rep.* 2022;12(1):21057. DOI: 10.1038/s41598-022-25520-8.
- Öz H.H., Cheng E.C., Di Pietro C., Tebaldi T., Biancon G., Zeiss C. et al. Recruited monocytes/macrophages drive pulmonary neutrophilic inflammation and irreversible lung tissue remodeling in cystic fibrosis. *Cell Rep.* 2022;41(11):111797. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111797.

Информация о вкладе авторов

Сугайло И.Ю. – проточная цитометрия, написание черновика рукописи.
Наумов Д.Е. – концепция исследования, написание черновика рукописи.

Котова О.О. – определение уровней цитокинов, статистический анализ.
Гассан Д.А. – статистический анализ, интерпретация результатов.
Горчакова Я.Г. – подготовка базы данных, статистический анализ.
Шелудько Е.Г. – формирование выборки обследуемых, получение биологических образцов, редактирование рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Сугайло Ивана Юрьевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФПД, Благовещенск, <http://orcid.org/0000-0002-9170-1245>.

E-mail: ivanka_888@mail.ru

Information on author contributions

Sugaylo I.Yu. – flow cytometry, writing the draft manuscript.
Naumov D.E. – study concept, writing the draft manuscript.
Kotova O.O. – measurement of cytokine levels, statistical analysis.
Gassan D.A. – statistical analysis, interpretation of the results.
Gorchakova Ya.G. – database preparation, statistical analysis.
Sheludko E.G. – forming a study sample, obtaining biological samples, editing the manuscript.

All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

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

Information about the authors

Ivana Yu. Sugaylo, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, <http://orcid.org/0000-0002-9170-1245>.

E-mail: ivanka_888@mail.ru

Наумов Денис Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФГД, Благовещенск, <http://orcid.org/0000-0003-3921-8755>.

E-mail: denn1985@bk.ru.

Котова Олеся Олеговна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФГД, Благовещенск, <http://orcid.org/0000-0002-1984-2596>.

E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru.

Гассан Дина Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФГД, Благовещенск, <http://orcid.org/0000-0003-3718-9962>.

E-mail: dani-shi@mail.ru.

Горчакова Яна Геннадьевна, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФГД, Благовещенск, <http://orcid.org/0000-0002-8819-2646>.

E-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com.

Шелудько Елизавета Григорьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФГД, Благовещенск, <http://orcid.org/0000-0001-6622-5198>.

E-mail: liza.sheludko@mail.ru.

 **Сугайло Ивана Юрьевна**, e-mail: ivanka_888@mail.ru.

Поступила 03.05.2024;
рецензия получена 18.06.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Denis E. Naumov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, <http://orcid.org/0000-0003-3921-8755>.

E-mail: denn1985@bk.ru.

Olesya O. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, <http://orcid.org/0000-0002-1984-2596>.

E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru.

Dina A. Gassan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, <http://orcid.org/0000-0003-3718-9962>.

E-mail: dani-shi@mail.ru.

Yana G. Gorchakova, Research Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, <http://orcid.org/0000-0002-88192646>.

E-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com.

Elizaveta G. Sheludko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, <http://orcid.org/0000-0001-6622-5198>.

E-mail: liza.sheludko@mail.ru.

 **Ivana Yu. Sugaylo**, e-mail: ivanka_888@mail.ru.

Received 03.05.2024;
review received 18.06.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-728>
УДК 616.833:616.378-008.64]-085

Эффективность различных подходов в лечении периферических нейропатий у лиц с сахарным диабетом 2-го типа

А.В. Стефаненко¹, А.Э. Багрий¹, А.О. Орехова², В.А. Ефременко¹,
Е.С. Михайличенко¹, Е.В. Супрун², С.А. Реброва², Е.Р. Стефаненко¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (ДонГМУ им. М. Горького), 283003, Российская Федерация, Донецк, пр-т Ильича, 16

² Центральная клиническая больница с поликлиникой (ЦКБП), 283048, Российская Федерация, Донецк, ул. Университетская, 60

Аннотация

Введение. Оптимальная терапевтическая тактика диабетической периферической нейропатии (ДПН) позволяет уменьшить риск осложнений и улучшить качество жизни больных сахарным диабетом (СД).

Цель исследования: оценка эффективности различных подходов к лечению ДПН.

Материал и методы. Обследованы 67 больных (36 мужчин и 31 женщина, средний возраст – 59,4 ± 9,7 года), длительность СД – не менее 7 лет. Пациентам проводили общеклинические исследования, неврологический осмотр с оценкой болевой, тактильной и вибрационной чувствительности. Всем пациентам выполнили ультразвуковое исследование (УЗИ) малоберцового нерва, оценивали структуру и площадь поперечного сечения (ППС) (за норму брали ≤ 11 мм²). Пациенты с компрессией малоберцового нерва получили миниинвазивное лечение путем периневрального введения 20 мг метилпреднизолона под контролем УЗИ.

Результаты. Клиника ДПН была выявлена в 33 (49,3%) случаях. Изменения при УЗИ малоберцового нерва встречались у 62 (92,5%) пациентов. Часть пациентов с эхографическими изменениями малоберцового нерва и бессимптомным течением ДПН (29 человек) получали α-липоевую кислоту и бенфотиамин: ППС малоберцового нерва до лечения – 13,2 ± 2,4 мм², через 6 мес. – 10,4 ± 1,6 мм²; доля лиц с ППС малоберцового нерва ≥ 12 мм² до лечения – 82,7%, спустя 6 мес. – 27,6% (все $p < 0,05$). Другая часть пациентов с симптомами ДПН, но без компрессии малоберцового нерва (19 человек) получали дополнительные препараты и методики лечения: средняя интенсивность боли до лечения составляла 4,93 ± 1,07, через 6 мес. – 2,47 ± 0,61; ППС малоберцового нерва до лечения – 17,3 ± 3,8 мм², спустя 6 мес. – 13,2 ± 2,2 (все $p < 0,017$). Третьей группе пациентов с компрессией малоберцового нерва (14 человек) выполнили миниинвазивное лечение под контролем УЗИ. В первые 24–48 ч после манипуляции во всех случаях было умеренное усиление локальных проявлений компрессии. Затем интенсивность боли снижалась (5,74 ± 1,19 балла – до манипуляции, 3,18 ± 0,97 – через 6 мес., $p < 0,0125$), уменьшилась ППС (с 22,4 ± 4,3 мм² до манипуляции до 15,3 ± 3,6 мм² через 6 мес., $p < 0,0125$), улучшились эхографические характеристики.

Выводы. УЗИ нервов может быть методом ранней диагностики ДПН и инструментом для выбора лечебной тактики. Патогенетическая фармакотерапия в отдельности или комплексе с другими средствами ассоциировалась с благоприятной клинической и ультразвуковой динамикой. Использование миниинвазивного лечения при синдроме сдавления характеризовалось положительным действием на симптомы компрессии и ультразвуковые характеристики нерва.

Ключевые слова:	сахарный диабет; диабетическая периферическая нейропатия; ультразвуковое исследование; миниинвазивное лечение; синдром компрессии малоберцового нерва.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Ресурсное обеспечение:	10G Diabetic Monofilament Tester (Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., Китай); камертон по Ридель–Сейферу, частота 64–128 Гц, KaWe, Германия; аппараты ультразвуковой диагностики: SonoScape S30 и GE Healthcare LOGIC V2 с линейными датчиками 10–12 мГц.
Соответствие принципам этики:	комиссия по вопросам биоэтики при Донецком государственном медицинском университете имени М. Горького (ДонГМУ) (протокол № 55/5-1 от 26.10.2023 г.) полностью исключает ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованиям. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие на медицинское вмешательство.

✉ Стефаненко Елизавета Романовна, e-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

Для цитирования:

Стефаненко А.В., Багрий А.Э., Орехова А.О., Ефременко В.А., Михайличенко Е.С., Супрун Е.В., Реброва С.А., Стефаненко Е.Р. Эффективность различных подходов в лечении периферических нейропатий у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):115–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-728>.

The effectiveness of various approaches in the treatment of peripheral neuropathies in people with type 2 diabetes mellitus

Artem V. Stefanenko¹, Andrej E. Bagriy¹, Anastasija O. Orekhova²,
Valentina A. Efremenko¹, Evgenija S. Mikhailichenko¹, Evgenij V. Suprun²,
Snezhana A. Rebrova², Elizaveta R. Stefanenko¹

¹ M. Gorky Donetsk State Medical University, (M. Gorky DomSMU),
16 Il'icha Ave., Donetsk, 283003, Russian Federation

² Central Clinical Hospital with a Polyclinic,
60 Universitetskaya St., Donetsk, 283048, Russian Federation

Abstract

Introduction. Optimal therapeutic tactics for diabetic peripheral neuropathy (DPN) can reduce the risk of complications and improve the quality of life of patients with diabetes mellitus (DM).

Aim: To evaluate the effectiveness of various approaches to the treatment of DPN.

Materials and Method. 67 patients were examined (36 men and 31 women, mean age 59.4 ± 9.7 years), duration of diabetes was at least 7 years. Patients underwent general clinical examinations, neurological examination and diagnosis of DPN with assessment of pain, tactile and vibration sensitivity. All patients underwent ultrasound of the peroneal nerve (PN): the structure and cross-sectional area (CSA) were assessed ($\leq 11 \text{ mm}^2$ was taken as the norm). Patients with symptoms of PN compression received mini-invasive treatment by perineural administration of 20 mg methylprednisolone under ultrasound control.

Results. Clinical manifestations of DPN were identified in 33 (49.3%) cases. Changes in ultrasound PN occurred in 62 (92.5%) patients. 29 patients with echographic changes in PN and asymptomatic DPN received α -lipoic acid and benfotiamine: the CSA of the PN before treatment was $13,2 \pm 2,4 \text{ mm}^2$, after 6 months $-10,4 \pm 1,6 \text{ mm}^2$; the proportion of people with CSA PN $\geq 12 \text{ mm}^2$ before treatment was 82,7%, after 6 months $-27,6\%$ (all $p < 0.05$). 19 patients with symptoms of DPN, but without signs of compression of the MBN, received additional drugs and techniques. The average pain intensity before treatment was $4,93 \pm 1,07$, after 6 months $-2,47 \pm 0,61$; CSA PN before treatment $-17,3 \pm 3,8 \text{ mm}^2$, after 6 months $-13,2 \pm 2,2$ (all $p < 0,017$). 14 patients with PN compression underwent mini-invasive treatment under ultrasound control. In the first 24–48 hours after manipulation, in all cases there was a moderate increase in local manifestations of compression. Then the pain intensity decreased (5.74 ± 1.19 points – before manipulation, 3.18 ± 0.97 – after 6 months, $p < 0,0125$), CSA decreased ($22.4 \pm 4.3 \text{ mm}^2$ – to $15.3 \pm 3.6 \text{ mm}^2$ – after 6 months, $p < 0,0125$) and echographic characteristics improved.

Conclusions. Ultrasound of the nerves can be a valuable method for the early diagnosis of DPN and a tool for choosing treatment tactics. The use of pathogenetic pharmacotherapy alone or in combination with other drugs was associated with satisfactory tolerability, favorable clinical and ultrasound dynamics. The use of mini-invasive treatment with perineural administration of drugs for compartment syndrome was characterized by a positive effect on compression symptoms and ultrasound characteristics of the nerve.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy; ultrasound research; mini-invasive treatment; compression peroneal syndrome.

Funding: the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Resource support: 10G Diabetic Monofilament Tester (Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., China); tuning fork according to Riedel-Seifer, frequency 64–128 Hz, KaWe, Germany; ultrasound diagnostic devices: SonoScape S30 and GE Healthcare LOGIC V2 using linear sensors 10–12 MHz.

Compliance with ethical standards: an informed consent was obtained from all patients.

For citation:

Stefanenko A.V., Bagriy A.E., Orekhova A.O., Efremenko V.A., Mikhailichenko E.S., Suprun E.V., Rebrova S.A., Stefanenko E.R. The effectiveness of various approaches in the treatment of peripheral neuropathies in people with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):115–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-728>.

Введение

Периферические нейропатии представляют собой сложное и распространенное нарушение, отмечаемое не менее чем у 8% населения, а среди лиц в возрасте старше 40 лет – примерно у 15%. Наиболее частыми причинами периферической нейропатии в западных странах признаются предиабет и сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типов (что обозначается как диабетическая периферическая нейропатия – ДПН). Полагают, что у более 50% всех лиц с СД в течение жизни развивается какая-либо из форм ДПН [1], примерно в половине случаев протекающая бессимптомно. ДПН рассматривается как важнейшая причина не менее чем 2/3 всех случаев нетравматических ампутаций конечностей у лиц с СД. Среди осложнений диабета ДПН является одним из наиболее весомых в отношении экономических затрат на лечение.

Учитывая стремительный рост распространенности СД 2-го типа за последние несколько десятилетий, который приобрел масштаб пандемии, особое значение придается проблеме ДПН у лиц с этим типом диабета [2]. Среди проблем, ассоциированных с ДПН, особенно значимыми признаются сложности ее диагностики и необходимость мультидисциплинарного подхода для достижения приемлемых результатов лечения.

В диагностике ДПН наряду с неврологическим осмотром (включающим оценку болевой, тактильной, температурной и вибрационной чувствительности, а также использование различных опросников, шкал и анкет) в качестве скрининговых методов применяют оценку судомоторной функции (прибор SudoScan, пластырь Neuropad) [3]. Более трудоемкими и менее доступными, но и более информативными методиками признаются исследования нервной проводимости сенсорных и моторных волокон (электронейромиография, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ДПН), конфокальная корнеальная микроскопия и биопсия кожи [3, 4]. В течение последних лет обсуждаются возможности более широкого применения со скрининговой целью ультразвукового исследования (УЗИ) периферических нервов в качестве достаточно информативного и доступного метода диагностики ДПН.

Несмотря на существование специализированных отечественных и международных рекомендаций, посвященных вопросам выбора оптимальной лечебной тактики при ДПН, многие аспекты этой проблемы остаются предметом дискуссий. Среди лечебных мероприятий важное место традиционно отводят соблюдению стандартных для диабета немедикаментозных рекомендаций (диета, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки) и настойчивому контролю гликемии [5]. Заметную роль могут играть ортопедические мероприятия (ортезирование), психотерапевтические подходы, физиотерапия, лечебная физкультура, массаж, акупунктура.

Из медикаментозных подходов признание получила так называемая «патогенетически ориентированная фармакотерапия» («pathogenetically oriented pharmacotherapy»), включающая α-липоевую кислоту и

бенфотиамин), габапентиноиды (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (дулоксетин, amitриптилин, венлафаксин), ингибитор холинэстеразы ипидакрин (в работах отечественных специалистов), опиоиды (трамадол, агонисты -опиоидов оксикодон и тапентанол), топические анальгетики (капсаицин), а также их комбинации [6]. При недостаточной эффективности в добавление к перечисленным могут применяться малоинвазивные мероприятия (чрескожная электрическая или электромагнитная стимуляция, перинеуральное введение растворов под ультразвуковым контролем для уменьшения отека, сдавления и воспаления нерва), а также хирургическое вмешательство для декомпрессии нерва [7].

При обсуждении лечения ДПН эксперты подчеркивают дефицит данных крупных исследований эффективности и безопасности предлагаемых подходов, констатируют широкий разброс методологии и критериев отбора больных в анализируемых работах, обращают внимание на неоднозначность трактовок получаемых результатов. Лишь в единичных сообщениях приводится информация о возможности лечебных программ у бессимптомных и малосимптомных лиц с ДПН. Недостаточно изучены эффективность и безопасность миниинвазивных лечебных подходов при ДПН, в том числе перинеурального введения лекарственных препаратов под контролем УЗИ. С учетом этого проведение дальнейшего изучения эффективности и безопасности разных лечебных программ у лиц с ДПН представляется актуальным.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности применения различных подходов к лечению ДПН у больных СД 2-го типа при проспективном наблюдении.

Материал и методы

Наблюдали 67 больных (36 мужчин и 31 женщина, их средний возраст составил 59,4 ± 9,7 года) с СД 2-го типа при его продолжительности от момента выявления не менее 7 лет. Диагноз диабета, а также наличие его микро- и макрососудистых осложнений и коморбидных состояний устанавливали на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов и иных соответствующих отечественных ассоциаций [8]. У всех больных проводили сбор жалоб, оценку анамнеза, полноценное объективное обследование, а также стандартные общеклинические и биохимические исследования (анализатор АБХФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), наборы производства России и Молдовы). Особое внимание уделяли выявлению симптоматики ДПН, для чего всем больным назначали консультации невролога для оценки неврологического статуса и определения по общепринятым методикам болевой, тактильной (10G Diabetic Monofilament Tester, Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., Китай) и вибрационной (камертон по Ридель – Сейферу, частота 64–128 Гц, KaWe, Германия) чувствительности [9]. Наличие нейропатической боли устанавливали на основании опросника DN4, выраженность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале [10].

Со скрининговой целью для улучшения подходов к выбору лечебной тактики и оценки результатов лечения, а также принимая во внимание высокую распространенность поражений малоберцового нерва при ДПН и удобство его сонографической визуализации, всем больным выполняли в динамике УЗИ малоберцового нерва. Использовали аппараты SonoScape S30 и GE Healthcare LOGIC V2, линейные датчики 10–12 МГц, с поддержанием на стабильных значениях глубины локации, ее фокуса и усиления (gain), при акустической мощности 100%.

Площадь поперечного сечения (ППС) нерва измеряли в стороне от участков, потенциально затрудняющих локацию, путем троекратного трассирования его внутреннего края по гиперэхогенному ободку в трех точках (в проекции бифуркации – на выходе из седалищного нерва, в малоберцовом канале и перед разделением на глубокую и поверхностную ветви). Полученные три значения усредняли. Датчик располагали перпендикулярно поверхности, поиск нерва производили в движении. Нормальными значениями ППС малоберцового нерва считали уровни $\leq 11 \text{ мм}^2$ [11]. При анализе структуры нерва особое внимание обращали на выявление таких особенностей, как гипозоногенность, гипозоногенный ободок и обеднение

фасцикуляции нерва, опираясь на рекомендации для установления этих характеристик [11, 12]. Оценивали одно- и двусторонний характер вовлечения малоберцового нерва.

Дополнительно также определяли ультразвуковую структуру большеберцового нерва, принимая во внимание мнение Т. Senarai и соавт. [13] об определенной ее значимости в установлении наличия ДПН, при этом нерв лоцировали в месте, отстоящем примерно на 5 см проксимальнее медиального мыщелка [11].

Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным и международным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение. Им также настойчиво рекомендовали соблюдение стандартных для диабета и его осложнений изменений образа жизни. Наряду с этим лицам с клиническими проявлениями ДПН, а также бессимптомным в этом отношении больным с СД 2-го типа, у которых выявлялись изменения при УЗИ малоберцового нерва (в совокупности их было 62 человека), проводили мероприятия, направленные на лечение и профилактику ДПН. Распределение этих подходов представлено на рисунке 1.

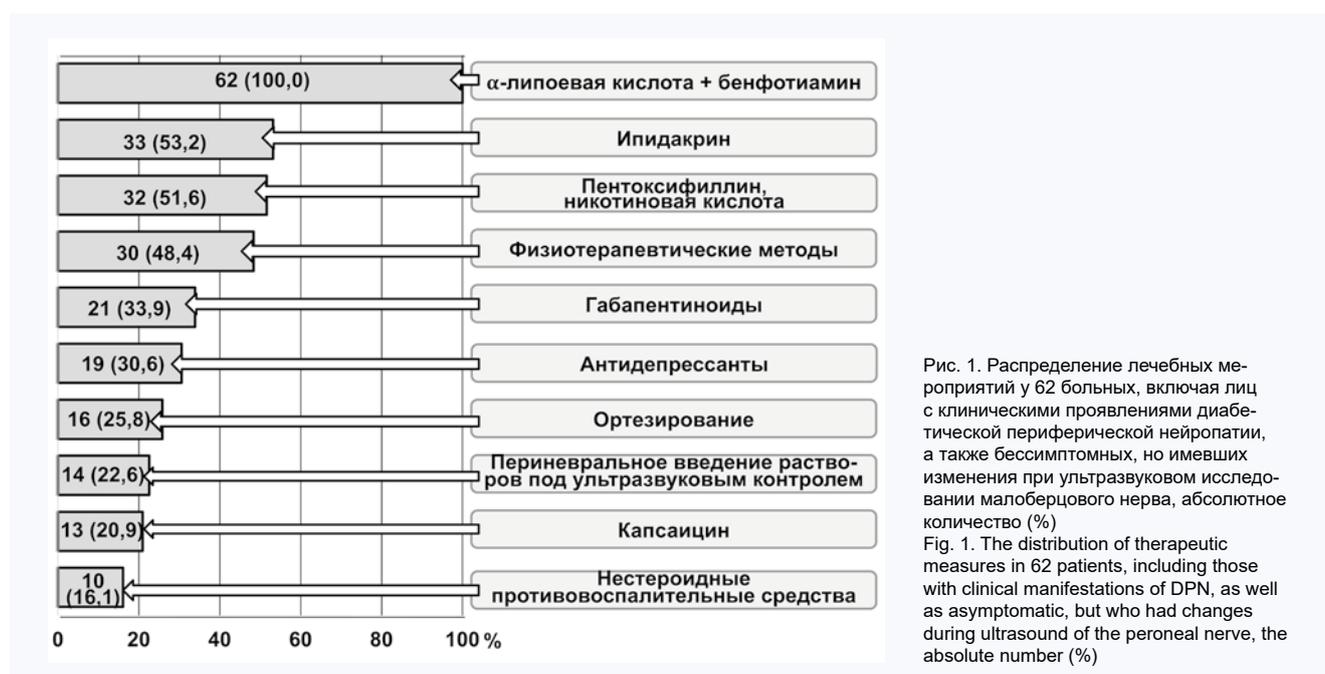


Рис. 1. Распределение лечебных мероприятий у 62 больных, включая лиц с клиническими проявлениями диабетической периферической нейропатии, а также бессимптомных, но имевших изменения при ультразвуковом исследовании малоберцового нерва, абсолютное количество (%)
Fig. 1. The distribution of therapeutic measures in 62 patients, including those with clinical manifestations of DPN, as well as asymptomatic, but who had changes during ultrasound of the peroneal nerve, the absolute number (%)

Во всех случаях при использовании соответствующих лечебных подходов учитывали наличие общепринятых противопоказаний. При выборе дозировок лекарственных средств основывались на инструкциях производителя и имеющихся рекомендациях. У всех 62 больных, которые имели либо клинические проявления ДПН, либо изменения при УЗИ малоберцового нерва, в соответствии с рекомендациями [5] проводили «патогенетически ориентированную фармакотерапию», включающую α-липоевую кислоту и бенфотиамин (оба эти препарата использовали в виде как парентеральных, так и пероральных форм).

У больных с симптоматикой ДПН к этим лечебным подходам добавляли другие мероприятия, используемые в различных комбинациях (см. рис. 1). Перинеуральное

введение лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем проводили 14 больным с симптоматикой компрессии малоберцового нерва.

Место для введения препаратов выбирали по топографо-анатомическим ориентирам для общего малоберцового нерва в верхнем мышечно-малоберцовом канале, т. е. в точке, расположенной на 2 см каудальнее и дорсальнее головки малоберцовой кости. Для ультразвукового контроля использовали сканер Aplio 500 с линейным датчиком 7,5–12,0 МГц. Стандартным одноразовым шприцом с иглой 23G, подкожно под углом 45° под ультразвуковым контролем вводили 20 мг метилпреднизолона (в 9 случаях в сочетании с анестетиками новокаином или лидокаином) в зону перинеуря. Стремилась разместить

дистальный конец иглы максимально близко к участку с наиболее выраженными эхографическими изменениями, исключая при этом травматизацию нерва. Для контроля безопасности проведенной процедуры УЗИ нерва повторяли спустя 1 ч и 48–72 ч после манипуляции. У всех 62 больных для оценки эффективности лечения в динамике проводили осмотры невропатолога и УЗИ малоберцового нерва не реже 1 раза в 3 мес. Продолжительность наблюдения составляла не менее 6 мес.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Нормальность распределения оценивали по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представляли средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Сравнение количественных показателей выполняли с помощью парного критерия Стьюдента. Категориальные показатели на этапах наблюдения сравнивали по критерию Мак-Немара. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p < 0,05$. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони: критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при сравнении трех этапов наблюдения составлял $p < 0,017$, 4 этапов наблюдения – $p < 0,0125$. Для оценки эффективности лечения вычисляли также стандартизованный размер эффекта по Коэну (d_c), размеры эффекта ниже 0,2 расценивали как малые, 0,3–0,5 – средние, >0,8 – большие.

Результаты

Вошедшие в исследование больные характеризовались наличием развернутой картины диабета и ассоциированных с ним коморбидностей. Уровни гликированного гемоглобина $> 8,0\%$ имели место в 35 (52,2%) наблюдениях, давность СД 2-го типа > 10 лет была в 41 (61,2%), индекс массы тела ≤ 30 кг/м² – в 41 (61,2%), курение ≤ 10 пачко-лет – в 22 (32,8%) случаях. Артериальная гипертония была представлена в 52 (77,6%) наблюдениях, перенесенный ранее инфаркт миокарда – в 22 (32,8%), перенесенный мозговой инсульт – в 7 (10,4%), фибрилляция предсердий – в 11 (16,4%), хроническая сердечная недостаточность II–III функциональных классов – в 16 (23,9%), диабетическая ретинопатия – в 32 (47,8%), диабетическая нефропатия – в 26 (38,8%), гипотиреоз – в 13 (19,4%), стеатоз печени, согласно данным ультразвукового исследования, – в 28 (41,8%) случаях. Клинические проявления синдрома диабетической стопы присутствовали в 7 (10,4%) наблюдениях. У 19 (28,3%) больных в комплексном лечении использовались препараты и аналоги инсулина, у 54 (80,6%) – различные варианты неинсулиновых сахароснижающих средств и их комбинаций.

Клинические проявления ДПН были выявлены в 33 (49,3%) случаях, в том числе были представлены нейропатическая боль в 19 (28,4%), аллодиния – в 6 (9,0%), парестезии и онемение – в 15 (22,4%), снижение вибрационной чувствительности – в 27 (40,3%), снижение тактильной чувствительности – в 21 (31,3%), снижение болевой чувствительности – в 18 (26,9%) наблюдениях. Синдром «беспокойных ног» отмечался у 18 (26,9%) пациентов, снижение ахилловых рефлексов – у 26 (38,8%). Выраженность болевых ощущений в ногах составляла ≤ 5 баллов по визуальной аналоговой шкале у 16 (23,9%) больных. Изменения при УЗИ малоберцового нерва были

выявлены в 62 (92,5%) случаях. Лишь в 5 (7,5%) наблюдениях ультразвуковые характеристики этого нерва не отличались от нормы. При этом следует отметить, что все эти лица не имели симптоматики ДПН. Изменения малоберцового нерва были представлены увеличением его ППС различной степени выраженности в 57 (85,1%) наблюдений, а также изменениями структуры (гипоэхогенность, гипоэхогенный ободок, обеднение фасцикуляции) в 28 (41,8%) случаях. Ультразвуковые изменения малоберцового нерва в 49 (73,1%) наблюдениях носили двусторонний характер. У 17 (27,9%) больных они сочетались с ультразвуковыми изменениями большеберцового нерва.

Далее представлен отдельный анализ результатов 6-месячного применения различных лечебных режимов у 62 больных с СД 2-го типа, имевших ультразвуковые изменения малоберцового нерва и / или клинические проявления ДПН.

29 больных с СД 2-го типа, у которых имели место небольшие или умеренные изменения при УЗИ малоберцового нерва, не демонстрировали проявлений ДПН. Всем этим больным наряду со стандартными рекомендациями по изменению образа жизни, а также с адекватными сахароснижающими и органопротекторными подходами, в течение 6 мес. проводили комплекс мероприятий, обозначаемых в рекомендациях по диагностике и лечению ДПН термином «патогенетически ориентированная фармакотерапия» [14]. Это лечение включало назначение препаратов α -липоевой кислоты (600–1200 мг/сут) в сочетании с бенфотиаминном (600 мг/сут). Переносимость препаратов была удовлетворительной, в 3 случаях на фоне их парентерального введения имели место небольшие по выраженности головокружения, в 2 – чувство жжения в месте введения. Локальных и системных аллергических реакций зарегистрировано не было. Необходимости в отмене этих препаратов не возникло ни в одном из наблюдений. При исследовании в динамике было отмечено, что проводимый комплекс лечебных мероприятий оказывал позитивное воздействие на ультразвуковые характеристики малоберцового нерва (включая значения ППС и особенности его эхогенности) даже у этих больных, пока еще бессимптомных в отношении проявлений ДПН. Как видно из рисунка 2, у них на фоне лечения имело место статистически значимое уменьшение средних величин ППС малоберцового нерва (на 21,2% в сравнении с исходным уровнем), а также снижение доли тех больных, которые имели значения ППС нерва ≥ 12 мм² (в 3 раза в сравнении с начальным показателем), все $p < 0,05$; $d_c = 1,373$ (для динамики средних величин ППС малоберцового нерва).

19 лиц имели клинические проявления ДПН без отчетливых признаков компрессии периферических нервов. Во всех этих случаях больные в течение 6 мес. получали (в дополнение к перечисленным для предыдущей группы лиц лечебным подходам) также комплексное лечение ДПН, представленное на рисунке 1. Во всех случаях требовалось сочетанное применение различных вариантов указанных лечебных мероприятий в разных комбинациях. Назначенное лечение характеризовалось относительно удовлетворительной переносимостью, однако в части случаев наблюдалось развитие побочных эффектов, что требовало коррекции дозы или отмены применяемого лечения (или замены на другой лечебный подход). Развитие таких побочных эффектов в этой группе имело

место при использовании ипидакрина в 2 из 19 случаев (10,5%), средств, улучшающих кровоснабжение нервов, – в 4 из 19 (21,1%), габапентиноидов – в 4 из 16 (25,0%), антидепрессантов – в 4 из 13 (30,8%), нестероидных противовоспалительных препаратов – в 3 из 7 (42,9%), капсаицина – в 1 из 10 (10,0%) случаев. При динамическом наблюдении за этими 19 больными в течение 6 мес. отмечена отчетливая тенденция к снижению как выраженности симптоматики ДПН (включая болевой синдром, нарушения вибрационной, болевой и тактильной чувствительности, изменения ахилловых рефлексов),

так и степени ультразвуковых изменений малоберцового нерва (с уменьшением его ППС, улучшением эхогенности и характера фасцикуляций).

На рисунке 3 иллюстрируется динамика средних величин интенсивности боли при оценке больным по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также ППС малоберцового нерва в течение периода наблюдения. Как следует из этого рисунка, уже через 3 мес. лечения статистически значимо снижалась интенсивность боли ($d_c = 1,677$) и уменьшалось ППС малоберцового нерва ($d_c = 0,881$). Эта тенденция прослеживалась и далее, к 6-му мес. лечения, $p < 0,017$.

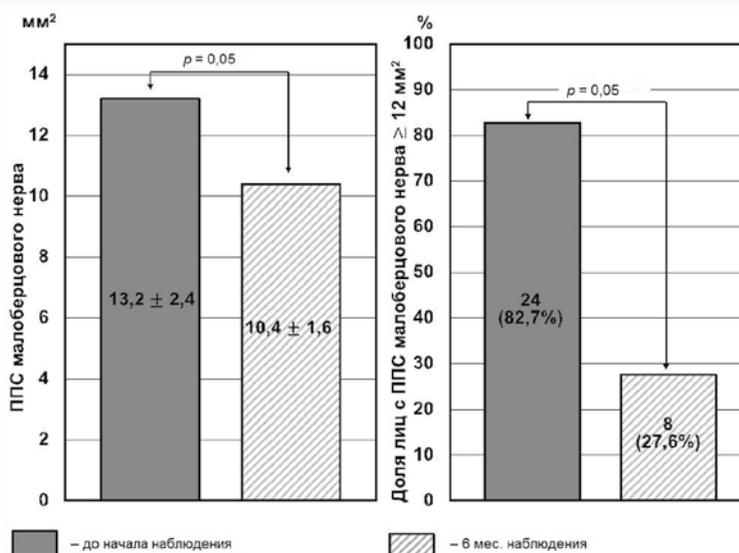


Рис. 2. Динамика средних величин площади поперечного сечения малоберцового нерва (слева, в мм², $M \pm SD$) и доли лиц с площадью поперечного сечения нерва ≥ 12 мм² (справа, в %) до начала применения «патогенетически ориентированной фармакотерапии» и через 6 мес. ее применения у 29 больных с СД 2-го типа без клинических проявлений диабетической периферической нейропатии. Статистическая значимость различий указана стрелками, $p < 0,05$; $d_c = 1,373$ (для динамики средних величин ППС малоберцового нерва).

Fig. 2. Dynamics of average values of fibular nerve CSA (left, in mm², $M \pm SD$) and proportion of people with nerve CSA ≥ 12 mm² (right, in %) before the start of "pathogenetically oriented pharmacotherapy" and after 6 months of its use in 29 patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of DPN. Statistical significance of differences is indicated by arrows, $p < 0.05$; $d_c = 1.373$ (for dynamics of average values of fibular nerve CSA).

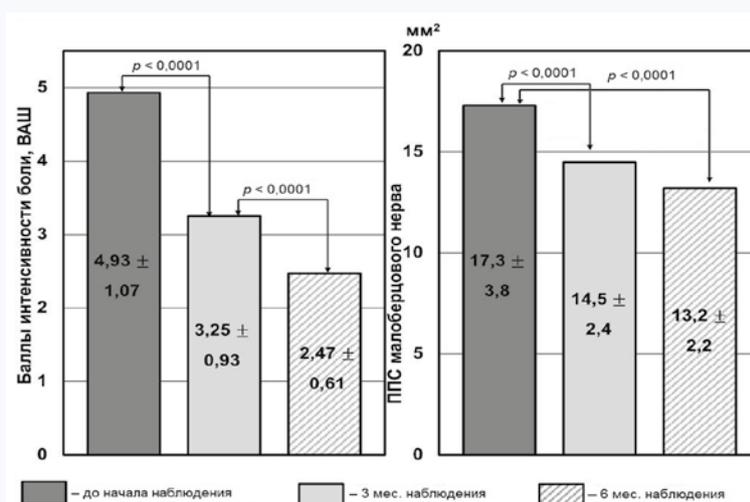


Рис. 3. Динамика средних величин выраженности боли (слева, в баллах ВАШ) и площади поперечного сечения малоберцового нерва (справа, в мм²) до начала наблюдения и в сроки 3 и 6 мес. наблюдения у 19 больных с диабетической периферической нейропатией без признаков компрессии периферических нервов, $M \pm SD$, статистическая значимость различий указана стрелками, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при сравнении 3 этапов наблюдения составлял $p < 0,017$.

Fig. 3. Dynamics of average pain severity (on the left, in VAS points) and fibular nerve CSA (on the right, in mm²) before the start of follow-up and during 3 and 6 months of follow-up in 19 patients with DPN without signs of peripheral nerve compression, $M \pm SD$. Dynamics of average values of pain severity (left, in VAS points) and cross-sectional area of the peroneal nerve (right, in mm²) before the start of observation and at 3 and 6 months of observation in 19 patients with diabetic peripheral neuropathy without signs of compression of peripheral nerves, $M \pm SD$, statistical significance of differences is indicated by arrows, the critical level of significance when testing statistical hypotheses comparing 3 stages of follow-up was $p < 0.017$.

У 14 лиц с наличием клинических проявлений компрессии малоберцового нерва, включавших слабость разгибателей стопы с ее свисанием при ходьбе, сенсорные расстройства переднелатеральной области голени и стопы (стойкое онемение), а также болезненные парестезии и болевой синдром, в комплексе лечебных мероприятий использовалось перинеуральное введение метилпреднизолона (в части случаев – в сочетании с анестетиком) под ультразвуковым контролем. Во всех случаях до этой процедуры у больных присутствовало значительное увеличение ППС малоберцового нерва (>20 мм²) со снижением его эхогенности и обеднением фасцикуляции. При этом целью вмешательства являлось уменьшение отека и сдавления нерва, противовоспалительное действие и уменьшение или ликвидация компрессии нерва. Переносимость процедуры у всех больных была удовлетворительной, ни в одном из наблюдений не отмечались ни системные, ни локальные аллергические реакции.

Также не было выявлено тенденции к повышению АД (Δ систолического АД спустя 30 и 60 мин после вмешательства составила лишь $+8,4 \pm 3,2$ и $+5,2 \pm 1,7$ мм рт. ст., Δ диастолического АД – лишь $+5,7 \pm 2,1$ и $+3,1 \pm 1,0$ мм рт. ст.). Кроме того, ни у одного из боль-

ных не зарегистрировано значимого повышения уровня гликемии. В течение первых 24–48 ч после манипуляции во всех случаях имело место умеренное транзиторное усиление локальных проявлений компрессии малоберцового нерва с небольшим увеличением выраженности онемения, парестезий и боли, что может быть обусловлено временным локальным давлением на нерв, создаваемым дополнительным объемом введенных лекарственных препаратов [15]. При дальнейшем наблюдении выраженность клинических проявлений компрессии малоберцового нерва существенно уменьшилась (включая парестезии, онемение, болевой синдром, а также слабость разгибателей стопы). Причем этот эффект удерживался в 12 случаях из 14 (85,7%) в течение первых 6 мес. после введения и в 9 (64,3%) – в течение 12 мес. после манипуляции. Наряду с клиническим эффектом достигнуто снижение выраженности ультразвуковых изменений нерва, что выражалось в уменьшении его ППС, а также в тенденции к улучшению характеристик его эхогенности и фасцикуляции, отмеченных у 11 (78,6%) больных уже к 14-му дню от момента перинеурального введения. В последующем достигнутый эффект удерживался через 1, 3 и 6 мес. после манипуляции (рис. 4), $p < 0,0125$; $d_c > 0,8$.

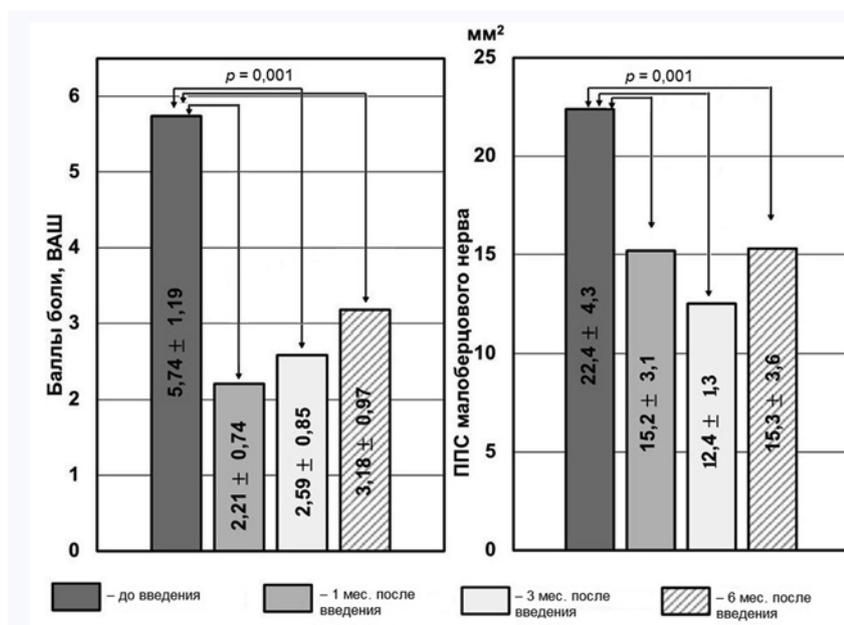


Рис. 4. Динамика средних величин выраженности боли (слева, в баллах ВАШ) и площади поперечного сечения малоберцового нерва (справа, в мм²) до и в различные сроки после перинеурального введения лекарственных препаратов под контролем ультразвукового исследования у 14 больных с диабетической периферической нейропатией с компрессией малоберцового нерва, $M \pm SD$. Статистическая значимость различий указана стрелками, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при сравнении 4 этапов наблюдения составлял $p < 0,0125$; $d_c > 0,8$
 Fig. 4. Dynamics of average pain severity (on the left, in VAS points) and fibular nerve CSA (on the right, in mm²) before and at different times after perineural administration of drugs under ultrasound control in 14 patients with DPN with fibular nerve compression, $M \pm SD$, the statistical significance of the differences is indicated by arrows, the critical level of significance when testing statistical hypotheses comparing 4 stages of follow-up was $p < 0.0125$; $d_c > 0.8$

Обсуждение

Несмотря на длительное изучение, ДПН остается одной из сложных мультимедицинских проблем, охватывающей различные области медицины. При обсуждении вопросов выбора адекватной лечебной тактики признается необходимым использование дифференцированного подхода к применению нефармакологических и фармакологических режимов, при этом эффективность конкретных компонентов предлагаемых лечебных программ активно дискутируется.

Настоящее проспективное исследование охватывало 67 больных с СД 2-го типа продолжительностью не менее 7 лет при нередко неудовлетворительном контроле гликемии и наличии широкого спектра ассоциированных с диабетом осложнений и сопутствующих состояний. При-

мечательно, что явные клинические проявления ДПН имели место у 49,3% обследованных, а изменения при УЗИ малоберцового нерва были отмечены в 92,5% случаев.

Если отмеченная в работе доля лиц с симптомной ДПН соответствует литературным данным, то в отношении распространенности ультразвуковых признаков изменений периферических нервов у бессимптомных больных с диабетом мнения исследователей неоднозначны. Часть из них, также отмечая высокий (до 75–90%) процент больных с такими нарушениями (включая увеличение ППС нервов и нарушения их ультразвуковой архитектоники, особенно хорошо визуализируемые при УЗИ высокого разрешения) среди бессимптомных лиц с СД, полагают, что они отражают метаболический эффект диабета на структуры нервного волокна и не всегда в полной мере являются ранним проявлением ДПН [16].

Другие специалисты предлагают рассматривать такие изменения в качестве начального этапа формирования ДПН и уже начинать у них проведение соответствующих лечебных мероприятий [17]. Этот подход был использован и в настоящей работе. Применение соответствующих актуальным мировым рекомендациям препаратов, включая антиоксидант -липовую кислоту и тиаминовый дериват и ингибитор накопления конечных продуктов гликирования бенфотиамин, в течение 6 мес. в группе из 29 бессимптомных больных оказало благоприятное воздействие на ультразвуковую картину малоберцового нерва, выражавшееся в уменьшении имевшихся структурных нарушений.

Эти лекарственные препараты в серьезных рандомизированных исследованиях (NATHAN 1 и BENDIP), при использовании в тех же дозировках, что и в настоящей работе, на протяжении от 5–24 нед. до 4 лет продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности и благоприятные эффекты на клинические проявления ДПН, включая боль (в том числе нейропатического характера), парестезии и онемение [18]. Также были показаны их позитивные воздействия и на течение еще бессимптомных и малосимптомных вариантов ДПН. Механизмы позитивных эффектов этих препаратов обсуждаются, среди них рассматривается роль благоприятного влияния на такие важные в развитии ДПН патофизиологические процессы, как оксидативный стресс, изменения полиолового и гексокиназного путей метаболизма глюкозы, активация протеинкиназы С, накопление в тканях конечных продуктов гликирования [19].

В то же время не все препараты с антиоксидантными свойствами в равной степени эффективны при ДПН. Так, классический антиоксидант витамин Е в недавнем рандомизированном исследовании, длившемся 1 год, не смог продемонстрировать убедительного влияния на симптоматику ДПН. Важно подчеркнуть, что основой профилактики и лечения ДПН во всех случаях должен быть адекватный и настойчивый контроль гликемии, поскольку без стабильного поддержания ее уровней на целевых величинах эффективность всех остальных лечебных мероприятий отчетливо снижается [5].

Серьезной проблемой является лечение развернутых этапов ДПН, протекающих с явными клиническими проявлениями, включая болевые ощущения, парестезии, онемение, сенсорно-моторные и вегетативные нарушения. Предложены многочисленные фармакологические и нефармакологические подходы, со многими из них проводились рандомизированные исследования (с некоторыми – десятки таких исследований), результаты которых отражены в действующих сейчас рекомендациях по лечению ДПН. Полагают, что использование таких подходов в изолированном виде («монотерапия») позволяет получить лишь частичный эффект, ввиду чего обычно рекомендуется их применение в различных сочетаниях, как это было сделано и в настоящей работе. Среди фармакологических средств при болевых формах ДПН распространение получили габапентиноиды, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты, топические анальгетики, реже используются опиоиды. В качестве дополнительных средств обсуждаются возможности назначения витаминов D и B12, а также добавок магния [3].

В отечественной клинической практике в лечении больных с ДПН также находят применение ингибитор холинэстеразы ипидакрин, препараты, улучшающие

кровоснабжение нерва, такие как никотиновая кислота и пентоксифиллин, а также антигипоксикант актовегин (депротеинизированный ультрафильтрат телячьей крови с ингибирующим воздействием на поли-АТФ-рибозную полимеразу) [9, 10]. В данном исследовании применение комплекса фармакологических средств, а также немедикаментозных подходов, таких как физиотерапия и ортезирование, позволило благоприятно повлиять на выраженность клинических проявлений ДПН, а также особенности ультразвуковой картины малоберцового нерва.

Учитывая частое наличие у больных с диабетом многообразных клинически значимых сопутствующих заболеваний (как и в обсуждаемой работе), особое значение при выборе перечисленных выше весьма активных фармакологических средств приобретает отбор больных. Так, например, прегабалин и габапентин могут применяться при сниженной функции печени и (в сниженных дозах) при нарушении функции почек. Однако их использование ассоциировано с повышением массы тела, возможностью развития отечного синдрома, сонливости, головокружения. Эти препараты следует использовать с осторожностью у лиц, получающих пиоглитазон, а также у больных с манифестной хронической сердечной недостаточностью [19].

Подобные предосторожности необходимы при использовании каждого из применяемых подходов. Здесь же укажем на высокую распространенность и серьезность побочных эффектов от нестероидных противовоспалительных препаратов. Кроме того, их эффективность при болевых формах ДПН вызывает значительные сомнения, ввиду чего применение их у этой категории лиц сейчас ограничено [1].

Одним из возможных дополнительных методов в лечении ДПН может быть периневральное введение лекарственных препаратов, которое в сочетании с другими лечебными подходами предлагают использовать в особенности у лиц с симптомами компрессии периферических нервов [20]. Хотя эта манипуляция рассматривается как альтернативный и вспомогательный подход и не входит в официальные мировые рекомендации по лечению ДПН в силу отсутствия данных масштабных рандомизированных исследований, в целом ряде случаев именно она может обеспечить получение приемлемого клинического результата.

В настоящей работе использование периневрального введения небольшой дозы глюкокортикоида в качестве компонента комбинированного лечебного режима у лиц с симптоматикой компрессии малоберцового нерва позволило улучшить как клиническую картину, так и ультразвуковые характеристики самого нерва. При этом полученный клинический и инструментальный эффект сохранялся в течение не менее чем полугода после манипуляции, что, по нашему мнению, во многом обусловлено поддержанием эффективного контроля гликемии и адекватным использованием всего остального комплекса подходов, применяемых для лечения ДПН.

Благотворное влияние периневрального введения метилпреднизолона обусловлено комбинацией противовоспалительного и противовоспалительного воздействия, с устранением сдавления нерва и уменьшением симптоматики ДПН. Обратим внимание на удовлетворительную переносимость манипуляции без повышения артериального давления и гликемии, о подобной переносимости сообщают и другие авторы.

Учитывая достаточно высокую эффективность, удовлетворительную переносимость и доступность метода периневрального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем, он может более широко использоваться в комплексном лечении больных с ДПН при наличии симптоматики компрессии нервов.

Выводы

1. В группе больных с давностью СД 2-го типа ≤ 7 лет, неудовлетворительным контролем гликемии и развернутой картиной коморбидности диабета клинические проявления ДПН имели место в 49,3% наблюдений, а изменения ультразвуковых характеристик малоберцового нерва определялись в 92,5% случаев.

2. Среди лиц без симптомов ДПН, но с наличием ультразвуковых изменений малоберцового нерва применение на протяжении 6 мес. сочетания -липоевой кислоты с бенфотиамином в добавление к тщательной коррекции гликемии и настойчивым рекомендациям по изменению образа жизни ассоциировалось с отчетливой благоприятной динамикой ППС малоберцового нерва и улучшением его экзогенности.

3. Комплексное лечение больных с клиническими проявлениями ДПН, включавшее наряду с перечисленными

выше мерами применение средств для улучшения кровоснабжения нерва, использование ипидакрина, габапентиноидов, антидепрессантов, локально – капсаицина, а также ортезирования и физиотерапевтических подходов в различных сочетаниях, демонстрировало удовлетворительную переносимость, сопровождалось уменьшением симптоматики ДПН и улучшением ультразвуковых характеристик малоберцового нерва.

4. Использование миниинвазивного лечения с периневральным введением лекарственных препаратов при синдроме сдавления малоберцового нерва в качестве компонента комбинированной лечебной тактики характеризовалось удовлетворительной переносимостью, устойчивым положительным действием на симптомы компрессии нерва и параметры его ультразвуковой архитектоники.

5. У лиц с диабетом УЗИ нервов может быть ценным и доступным методом ранней диагностики ДПН и инструментом для выбора особенностей лечебных программ. Подходы к терапии при ДПН должны быть дифференцированными, они зависят от клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных и для улучшения результатов лечения требуют мультидисциплинарного подхода.

Литература / References

- Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5(41):1–18. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство»; 2017:744.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2017:744. (In Russ.).
- Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(7):400–420. DOI: 10.1038/s41574-021-00496-z.
- Gylfadottir S.S., Itani M., Kristensen A.G., Nyengaard J.R., Sindrup S.H., Jensen T.S. et al. Corneal confocal microscopy and other small fiber measures in diabetic polyneuropathy. *Neurology*. 2023;100(16):1680–1690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206902.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2023;47(1):S1–S4. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>.
- Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S., Attinger C.E., Lavery L.A., Lipsky B.A. et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. Arlington (VA): American Diabetes Association. 2018. DOI: 10.2337/db20182-1.
- Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., A. Kaabi J., Mankovsky B. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;186:109063. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109063.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М.: 2023:231.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition. M.: 2023:231. (In Russ.).
- Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2022;16(23):86–92.
- Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V. Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):86–92. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-243.
- Храмлилин В.Н., Завьялов А. Н., Демидова И. Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2020;7:56–65.
- Khramilin V.N., Zav'yalov A. N., Demidova I. Yu. Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet*. 2020;7:56–65. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.
- Малецкий Э.Ю., Короткевич М.М., Бутова А.В., Александров Н.Ю., Ицкович И.Э. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных. *Медицинская визуализация*. 2015;(2):78–86.
- Maletskiy E.Yu., Korotkevich M.M., Butova A.V., Aleksandrov N.Yu., Itskovich I.E. Measurements of Peripheral Nerves: Comparison of Ultrasound, MRI and Direct Intraoperative Data. *Medical Visualization*. 2015;(2):78–86.
- Kramer M., Grimm A., Winter N. Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):211–234. DOI: 10.3390/diagnostics11020211.
- Senarai T., Pratipanawatr T., Yurasakpong L., Kruepunga N., Limwachiranon J., Phanthong P. et al. Cross-Sectional Area of the Tibial Nerve in Diabetic Peripheral Neuropathy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasonography Studies. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12):1696. DOI: 10.3390/medicina58121696.
- Nellaippan K., Preeti K., Khatri D.K., Singh S.B. Diabetic Complications: An update on pathobiology and therapeutic strategies. *Curr. Diabetes. Rev.* 2022.18(1):e030821192146. DOI: 10.2174/1573399817666210309104203.
- Bhatia A., Bril V., Brull R.T., Perruccio A., Wijeysondera D., Alvi S. et al. Study protocol for a pilot, randomised, double-blinded, placebo controlled trial of perineural local anaesthetics and steroids for chronic post-traumatic neuropathic pain in the ankle and foot: the PREPLANS study. *BMJ Open*. 2016;6(6):e012293. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012293.
- Möller I., Miguel M., Bong D.A., Zaottini F., Martinoli C. The peripheral nerves: update on ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018;114(5):145–158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296978> (30.09.2024).
- Attah F.A., Asaleye C.M., Omisore A.D., Kolawole B.A., Aderibigbe A.S., Alo M. Relationship between sonographically measured median nerve cross-sectional area and presence of peripheral neuropathy in diabetic subjects. *World J. Diabetes*. 2019;10(1):47–56. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.47.
- Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Kantoninas Z., Margaritidis C., Giannoulaki P. et al. Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin B12, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy. *Nutrients*. 2020;12(11):3254. DOI: 10.3390/nu12113254.
- Rafiullah M., Siddiqui K. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy: An update. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2022;21(10):884–900. DOI: 10.2174/187152732066621030311939.
- Sloan G., Alam U., Selvarajah D., Tesfaye S. The Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Curr. Diabetes. Rev.* 2022;18(5):e070721194556. DOI: 10.2174/1573399817666210707112413.

Информация о вкладе авторов

Стефаненко А.В. – создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта.

Багрий А.Э. – создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи.

Орехова А.О. – сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных пациентов.

Ефременко В.А. – написание обзорной части рукописи.

Михайличенко Е.С. – написание заключения рукописи.

Супрун Е.В. – сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных пациентов.

Реброва С.А. – написание части «обсуждение» рукописи.

Стефаненко Е.Р. – редактирование рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Стефаненко Артем Вадимович, аспирант, кафедра внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0009-0009-3597-1812>.

E-mail: Artemstefanenko95@gmail.com.

Багрий Андрей Эдуардович, д-р мед. наук, профессор, проректор по последипломному образованию, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0000-0003-2592-0906>.

E-mail: bagriyae@mail.ru.

Орехова Анастасия Олеговна, врач-невролог, неврологическое отделение, ЦКБП, Донецк, <http://orcid.org/0009-0005-0415-9742>.

E-mail: a_oryekhova@mail.ru.

Ефременко Валентина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, учебный доцент кафедры внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0009-0009-1444-0342>.

E-mail: Valentina8559@gmail.com.

Михайличенко Евгения Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>.

E-mail: klassiki@inbox.ru.

Супрун Евгений Владимирович, заведующий эндокринологическим отделением, ЦКБП, Донецк, <http://orcid.org/0009-0000-0332-9678>.

E-mail: suprun_evg@mail.ru.

Реброва Снежана Александровна, канд. мед. наук, врач-невролог, неврологическое отделение, ЦКБП, Донецк, <http://orcid.org/0009-0005-6460-3243>.

E-mail: snezhana.rebrova@bk.ru.

Стефаненко Елизавета Романовна, аспирант, кафедра внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0000-0003-4074-5309>.

E-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

 **Стефаненко Елизавета Романовна**, e-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

Information on the author contributions

Stefanenko A.V. – manuscript idea and concept, approval of the final version.

Bagriy A.E. – manuscript design creation, manuscript editing.

Orekhova A.O. – collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results.

Efremenko V.A. – writing a review part.

Mikhailichenko E.S. – writing a conclusion.

Suprun E.V. – collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results.

Rebrova S.A. – writing a conclusion.

Stefanenko E.R. – manuscript editing.

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

Information about the authors

Artem V. Stefanenko, Graduate Student, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0009-3597-1812>.

E-mail: Artemstefanenko95@gmail.com.

Andrey E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector of Postgraduate Education, Head of the Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0000-0003-2592-0906>.

E-mail: bagriyae@mail.ru.

Anastasiya O. Orekhova, Neurologist, Neurological Department, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0005-0415-9742>.

E-mail: a_oryekhova@mail.ru.

Valentina A. Efremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0009-1444-0342>.

E-mail: Valentina8559@gmail.com.

Evgenia S. Mikhailichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>.

E-mail: klassiki@inbox.ru.

Evgenij V. Suprun, Head of the Endocrinology Department, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0000-0332-9678>.

E-mail: suprun_evg@mail.ru.

Snezhana A. Rebrova, Neurologist, Neurological Department, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0005-6460-3243>.

E-mail: snezhana.rebrova@bk.ru.

Elizaveta R. Stefanenko, Graduate Student, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0000-0003-4074-5309>.

E-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

 **Elizaveta R. Stefanenko**, e-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

Поступила 16.02.2024;
рецензия получена 20.09.2024;
принята к публикации 30.09.2024.

Received 16.02.2024;
review received 20.09.2024;
accepted for publication 30.09.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-125-133>
УДК 617.58-005.4-089.844-073.584

Перспективное исследование роли метода интраоперационной люминесцентной спектроскопии в выполнении изолированной профундопластики в гибридной хирургии критической ишемии нижней конечности

А.Г. Ваганов¹, М.Р. Кузнецов², Д.А. Лисицкий¹,
Н.В. Романенко³, А.Б. Артыков⁴, А.В. Гавриленко^{5, 6}

¹ Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ),
111020, Российская Федерация, Москва, Госпитальная площадь, 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Институт кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина,
119435, Российская Федерация, Москва, Пироговский переулок, 6, стр. 1

³ Филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве (Филиал ВМедА в г. Москве),
107392, Российская Федерация, Москва, ул. Черкизовская, 7

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр АЛПОРО» (ООО «Медицинский центр АЛПОРО»),
141195, Российская Федерация, Московская область, Фрязино, ул. Октябрьская, 9

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского,
119435, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

⁶ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского),
119435, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский переулок, 2

Аннотация

Введение. В настоящее время актуальна разработка новых диагностических критериев оценки состояния глубокой артерии бедра (ГАБ) с целью определения возможностей ее использования в различных гибридных реконструкциях при критической ишемии нижней конечности.

Цель: определение показаний к изолированной профундопластике в качестве завершающего этапа проксимальной гибридной реконструкции с помощью метода интраоперационной люминесцентной спектроскопии.

Материал и методы. В проспективное открытое нерандомизированное пилотное исследование включены 64 человека, оперированных в ГКБ № 29, с клиническим диагнозом «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз наружной подвздошной артерии. Стено-окклюзионное поражение общей бедренной/поверхностной бедренной артерии. Стеноз глубокой артерии бедра. Хроническая артериальная ишемия III ст.», в объеме проксимальной гибридной реконструкции, включающей изолированную профундопластику. Первую группу ($n = 28$) составили больные, у которых отмечался стеноз или окклюзия устья глубокой артерии бедра, 2-ю группу ($n = 20$) – пациенты с диффузным поражением ГАБ, 3-ю группу ($n = 16$) – пациенты с дистальным типом поражения данной артерии. Первым этапом гибридной операции было выполнено стентирование наружной подвздошной артерии. Выбор дальнейшей интраоперационной тактики происходил в результате оценки анатомии и тяжести поражения глубокой артерии бедра, путем измерения лодыжечно-плечевого и глубокобедренно-подколенного индексов (ГПИ). Всем пациентам интраоперационно проводилась внутрисосудистая люминесцентная спектроскопия по нашей методике с определением люминесцентного коэффициента компенсации (Кл). Срок наблюдения за пациентами составлял 3 мес. Конечной точкой исследования явился тромбоз зоны реконструкции. Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS 17.0.

Результаты. При сопоставлении полученного Кл отмечена прямая сильная корреляционная связь с предоперационно определенным ГПИ ($r = 0,76$; $p < 0,005$). При оценке интервала ГПИ от 0,3 до 0,4 были оценены 4 пациента с

✉ Ваганов Алексей Геннадьевич, e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

тромботическими осложнениями в раннем послеоперационном периоде и 3 пациента, у которых тромботических осложнений не отмечено. При соотношении Кл у данных категорий респондентов установлена статистическая значимость различий показателей: Кл (без осложнений) = 0,46 (0,43; 0,50); Кл (осложненный) = 0,59 (0,58; 0,60); $p < 0,05$. При изучении предоперационного ГПИ у представителей 1-й и 2-й групп исследования, имевших ГПИ в диапазоне от 0,4 до 0,5, но отличавшихся исходами позднего послеоперационного периода, отмечается статистическая значимость различий показателей: Кл (без осложнений) = 0,44 (0,43; 0,46); Кл (осложненный) = 0,61 (0,60; 0,62); $p < 0,05$.

Заключение. Внутрисосудистая люминесцентная спектроскопия является важным методом уточнения интраоперационной возможности выполнения изолированной профундопластики в дополнение к предоперационной оценке степени ГПИ.

Ключевые слова:	гибридные операции на артериях нижних конечностей; критическая ишемия нижних конечностей; люминесцентная спектроскопия; глубокая артерия бедра; изолированная профундопластика; лодыжечно-плечевой индекс; глубоководно-подколенный индекс.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета № 22-21 от 09.12.2021 г. Все манипуляции в рамках исследования проводились при подписании пациентами информированного добровольного согласия.
Для цитирования:	Ваганов А.Г., Кузнецов М.Р., Лисицкий Д.А., Романенко Н.В., Артыков А.Б., Гавриленко А.В. Проспективное исследование роли метода интраоперационной люминесцентной спектроскопии в выполнении изолированной профундопластики в гибридной хирургии критической ишемии нижней конечности. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):125–133. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-125-133 .

A prospective study of the method of intraoperative luminescent spectroscopy in the application of isolated profundoplasty in hybrid surgery of critical ischemia of the lower limb

Alexey G. Vaganov¹, Maxim R. Kuznetsov², Dmitry A. Lisitskiy¹,
Natalia V. Romanenko³, Azat B. Artykov⁴, Alexander V. Gavrilenko^{5, 6}

¹ City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman of the Department of Health of the City of Moscow (GKB No. 29 named after N.E. Bauman DZM),

2, Hospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russian Federation

² Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Build. 1, 6, Pirogovsky lane, Moscow, 119435, Russian Federation

³ Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation in Moscow (The branch of VMED in Moscow),

7, Cherkizovskaya str., Moscow, 107392, Russian Federation

⁴ ALLORO Medical Center Limited Liability Company (ALLORO Medical Center LLC),
141195, Moscow region, Fryazino, Oktyabrskaya str., 9

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
2-4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

⁶ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky (RNTSH named after academician B.V. Petrovsky),
2, Abrikosovsky lane, Moscow, 119435, Russian Federation

Abstract

Introduction. Currently, it is relevant to develop new diagnostic criteria for assessing the condition of the deep femoral artery (DFA), in order to determine the possibilities of its use in various hybrid reconstructions for critical lower limb ischemia.

Aim: To determine the indications for isolated profundoplasty as the final stage of proximal hybrid reconstruction using the method of intraoperative luminescence spectroscopy.

Material and Methods. The prospective open-label non-randomized pilot study included 64 people operated at City Clinical Hospital No. 29 with a clinical diagnosis of "Obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. Stenosis of the external iliac artery. Steno-occlusive lesion of the common femoral/superficial femoral artery. Stenosis of the deep femoral artery of the thigh. Chronic arterial ischemia of the III st.", in the volume of proximal hybrid reconstruction, including isolated profundoplasty. The first group ($n = 28$) consisted of patients who had stenosis or occlusion of the mouth of the deep femoral artery, the second group ($n = 20$) – had diffuse lesion of the deep femoral artery, the third group ($n = 16$) – had a distal type of lesion of this artery. The first stage of the hybrid operation was stenting of the external iliac artery. The choice of further intraoperative tactics occurred as a result of an assessment of the anatomy and severity of the lesion of the deep femoral artery, by measuring the ankle-shoulder and hip-popliteal indices. All patients underwent intravascular luminescent spectroscopy intraoperatively using our technique to determine the luminescent compensation coefficient (CI). The follow-up period was 3 months. The end point of the study was thrombosis of the reconstruction zone. The SPSS 17.0 software was used for statistical data processing when comparing study groups.

Results. When comparing the obtained CI, a direct strong correlation was noted with a preoperatively determined hip-popliteal index ($r = 0.76$; at $p < 0.005$). When assessing the interval of the hip-popliteal index from 0.3 to 0.4; 4 patients with thrombotic complications in the early postoperative period and 3 patients with no thrombotic complications were evaluated. When correlating CI in these categories of respondents, the statistically significant differences in indicators were established: CI (without complications) = 0.46 (0.43; 0.50); CI (complicated) = 0.59 (0.58; 0.60); with $p < 0.05$. When studying preoperative deep femoropopliteal index in representatives of study groups 1 and 2 who had GPI in the range from 0.4 to 0.5, but differed in the outcomes of the late postoperative period, the statistical significance of differences in indicators was noted: CI (without complications) = 0.44 (0.43; 0.46); CI (complicated) = 0.61 (0.60; 0.62); at $p < 0.05$.

Conclusion. Intravascular luminescence spectroscopy is an important method of clarifying the intraoperative feasibility of performing isolated profundoplasty in addition to preoperative assessment of the degree of the hip-popliteal index.

Keywords:	hybrid operations on the arteries of the lower extremities; critical ischemia of the lower extremities; luminescent spectroscopy; deep femoral artery; isolated profundoplasty; ankle-shoulder index; hip-popliteal index.
Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with the principles of ethics:	All manipulations within the framework of the study were carried out when patients signed an informed consent.
For citation:	Vaganov A.G., Kuznetsov M.R., Lisitskiy D.A., Nochnoy M.S., Romanenko N.V., Artykov A.B., Gavrilenko A.V. A prospective study of the method of intraoperative luminescent spectroscopy in the application of isolated profundoplasty in hybrid surgery of critical ischemia of the lower limb. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):125–133. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-125-133 .

Введение

Глубокая артерия бедра (ГАБ) в условиях бедренно-подколенной окклюзии может стать ключевым сосудом, от которого будет зависеть артериальное наполнение подколенно-берцового артериального сегмента нижней конечности [1]. В условиях проксимальной гибридной реконструкции принципиально важной становится оценка компенсаторных возможностей ГАБ с целью определения вариантов открытой реконструкции в области бифуркации общей бедренной артерии (ОБА) [2–5].

Механизмы адаптации, имеющиеся у ГАБ, определяются ее анатомическими особенностями строения. Устье ГАБ располагается на задней стенке ОБА или поверхностной бедренной артерии (ПБА). ГАБ, проходя по задней стенке ПБА и располагаясь латеральнее бедренной вены, в самом начале рассыпается на множество ветвей, которые и формируют многочисленные коллатерали между голенью и бедром. Важно отметить, что ГАБ

является артерией эластического типа, вследствие чего позже всех и в меньшей степени подвергается атеросклеротическому поражению [6]. Чаще всего отмечается поражение устья ГАБ, наблюдающееся в 74% случаев. Дистальная часть артерии поражается в 12% случаев. Диффузное поражение может наблюдаться в 14% случаев. Наиболее часто встречается стеноз ГАБ (39–64% случаев), окклюзия наблюдается лишь в 4–16% случаев [2]. При возникновении бедренно-подколенной окклюзии основная масса крови поступает в ГАБ, что вызывает ее компенсаторные изменения в виде расширения диаметра просвета, увеличения длины основного артериального ствола. По своей сути ГАБ является естественным бедренно-подколенным шунтом – своеобразным буфером, обеспечивающим функционирование конечности в критических условиях протяженного атеросклеротического поражения бедренных артерий [4]. Вопрос изолированной реваскуляризации ГАБ в составе проксимальной гибридной реконструкции в условиях бедренно-подколенной

окклюзии при многоуровневом атеросклеротическом поражении нижней конечности является дискуссионным [5–6]. Это происходит в связи с тем, что отсутствуют достаточно четкие прогностические критерии результатов данных вмешательств, опирающиеся на индивидуальные морфофункциональные особенности ГАБ на фоне атеросклеротического поражения [7–11]. В настоящее время основным диагностическим методом, позволяющим определить показания к изолированной реваскуляризации ГАБ, является ультразвуковая доплерография с посегментарным измерением индекса регионального систолического давления (ИРСД) в пораженной конечности. Последний представляет собой соотношение давления в определенном региональном бассейне конечности (верхней, средней, нижней трети бедра, верхней трети голени, области голеностопного сустава) к систолическому давлению в плечевой артерии. ИРСД позволяет судить о развитии коллатерального кровообращения на бедре, косвенно оценивает функциональные особенности ГАБ [12]. Особое значение имеет также вычисление глубоко-бедренно-подколенного индекса (ГПИ), который является отношением разницы систолического артериального давления на бедре и голени к систолическому давлению на бедре. По своей сути ГПИ является градиентным индексом между буферной системой ГАБ и подколенной артерией. При ГПИ до 0,3 эффект от изолированной профундопластики считается ощутимым, при ГПИ в диапазоне от 0,3 до 0,5 – сомнительным, а при ГПИ более 0,5 – однозначно отрицательным [13]. Разработка новых диагностических критериев выбора изолированной профундопластики будет способствовать комплексному определению показаний к данному вмешательству в рамках проксимальной гибридной реконструкции.

Цель исследования: оценка возможности применения метода интраоперационной люминесцентной спектроскопии в определении показаний к изолированной профундопластике в качестве завершающего этапа проксимальной гибридной реконструкции.

Материал и методы

В проспективное открытое нерандомизированное плотное исследование включены 64 человека, оперированных в сосудистом отделении ГКБ № 29, с клиническим диагнозом «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз наружной подвздошной артерии (НПА). Стено-окклюзионное поражение общей бедренной/поверхностной бедренной артерии (ОБА/ПБА). Стеноз ГАБ. Хроническая артериальная ишемия (ХАИ) III ст.», в объеме проксимальной гибридной реконструкции, в качестве открытого этапа которой выступала изолированная профундопластика. Отбор пациентов и наблюдение за ними осуществлялись в 2023 г. и в 1 квартале 2024 г. Все участники были разделены на 2 группы в зависимости от анатомии поражения ГАБ. Первую группу ($n = 28$) составили больные со стенозом или окклюзией устья ГАБ; 2-ю группу ($n = 20$) – пациенты с диффузным поражением ГАБ; 3-ю группу ($n = 16$) – пациенты с установленным дистальным типом поражения ГАБ.

У всех пациентов отмечались различные варианты стено-окклюзивного поражения ОБА и ПБА в сочетании со стенозом НПА. Первым этапом гибридной операции было выполнено стентирование НПА. Выбор интраоперационной тактики в отношении второго этапа гибридной операции (профундопластики) происходил в

результате оценки анатомии и тяжести поражения ГАБ, а также степени развития коллатералей на бедре и голени по имеющимся КТ-ангиограммам, путем измерения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также вычисления ГПИ.

Критерии включения пациентов в группу исследования:

1. Наличие у пациентов болей покоя, дистанция перемежающейся хромоты не более 25 м; характеризующихся отсутствием некрозов на нижней конечности.
2. Наличие стеноза или окклюзии ОБА или ПБА в сочетании с гемодинамически значимым поражением ГАБ и окклюзионно-стенотическим поражением НПА.
3. Невозможность многоуровневой открытой или эндоваскулярной реконструкции.
4. Отсутствие гемодинамически значимых стенозов и окклюзий дистального русла на оперированной конечности.

Критерии исключения из группы исследования:

1. Отсутствие у пациентов болей покоя, дистанция перемежающейся хромоты от 25 до 200 м, наличие некрозов и язв на нижней конечности.
2. Отсутствие сочетанного поражения подвздошных и бедренных артерий, гемодинамически значимые окклюзии дистального русла оперированной конечности.
3. Возможность применения в конкретной клинической ситуации эндоваскулярной реваскуляризации подвздошно-бедренного сегмента либо многоэтажной открытой реконструкции.
4. Наличие подострого атеротромбоза артерий нижних конечностей.

Срок наблюдения за пациентами составлял 3 мес. Конечной точкой исследования явился тромбоз зоны реконструкции. Возраст пациентов составил 60 (57; 62) лет. Большинство респондентов в каждой группе исследования были представлены мужчинами (1-я группа – 92,8%, 2-я группа – 90,0%, 3-я группа – 93,8%). Все пациенты были сопоставимы по спектру сопутствующей патологии, курению (табл. 1).

Таблица 1. Спектр сопутствующей патологии у пациентов, включенных в группы исследования

Table 1. The spectrum of concomitant pathology in patients included in the study groups

Диагноз	Количество пациентов, n (%) 1-я группа	Количество пациентов, n (%) 2-я группа	Количество пациентов, n (%) 3-я группа	p
Гипертоническая болезнь	22 (78,7)	17 (85,0)	14 (87,5)	0,11
Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз	11 (29,2)	7 (35,0)	4 (25,0)	0,12
Сахарный диабет	3 (10,7)	2 (10,0)	1 (6,3)	0,09
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (25,0)	5 (25,0)	4 (25,0)	0,45
Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга	2 (7,1)	2 (10,0)	1 (6,25)	0,08
Язвенная болезнь желудка	1 (3,6)	1 (5,0)	1 (6,3)	0,11
Курение	26 (92,9)	19 (95,0)	15 (93,8)	0,08

Всем пациентам интраоперационно проводилась внутрисосудистая лазерная фотолюминесцентная спектроскопия по представленной ниже методике. После завер-

шения эндартерэктомии из ОБА в устье ГАБ вводилась металлическая насадка диаметром 2–3 мм, соединенная с оптоволоконным выходом. Последний совмещал в себе источник лазерного излучения и воспринимающее устройство для снятия сигнала люминесценции. Электрод помещался в стерильный рукав и в дальнейшем соединялся со стойкой, схема которой представлена на рисунке 1.



А



Б

Рис. 1. Вид установки для люминесцентной спектроскопии (А – общий вид, Б – (слева направо) эксимерный лазер, спектрометр, фильтр для очистки сигнала)

Fig. 1. Type of installation for luminescent spectroscopy (A – general view, B – (from left to right) excimer laser, spectrometer, filter for signal purification)

В проведенном исследовании был применен метод лазер-индуцированной ультрафиолетовой фотолюминесцентной спектроскопии с использованием прибора, состоявшего из источника лазерного излучения (эксимерный лазер ХеСl), миниспектрометра, который является средством регистрации этого сигнала. Доставка излучения и снятие показаний индуцированной люминесценции проводились с использованием двух кварцевых волокон, смонтированных в одном электроде, диаметром сердцевины 450 мкм. Накачка осуществлялась на длине волны импульсного излучения эксимерного лазера ХеСl 308 нм на протяжении 20 с. Спектр люминесценции фиксировался в диапазоне от 350 до 780 нм, с шагом 10 нм, в течение 20 с.

Необходимо отметить, что каждый элемент или химическое соединение имеет уникальный спектр свече-

ния при накачке лазером на определенной длине волны [14]. Особенностью данного метода является высокая чувствительность измерения для конкретного вещества. Кроме того, согласно литературным источникам, существуют соединения, поглощающие люминесцентный сигнал. В частности, такими веществами являются гемопорфирины. Ими осуществляется резорбция излучения на частоте 450 нм. Таким образом, чем ниже амплитуда свечения на данной частоте, тем выше степень развития коллатерального кровотока. Поскольку измерения проводились на перекрытом кровотоке, поглощение сигнала на данной длине волны определяется количеством крови, оставшейся в коллатеральных, и прямо пропорционально степени их развития.

Вторым аспектом, изученным нами в ходе исследования, было определение спектральных характеристик сосудистой стенки в зависимости от ее плотности и степени содержания в ней кальция. Прежде чем приступить к сравнению амплитуды люминесценции, мы определили ее спектральную характеристику для чистого кальция, взяв за ориентир человеческий ноготь с содержанием Са, по данным масс-спектрометрии, в 6000 мкг/г. После получения спектра люминесцентного свечения для Са, а также для бляшек, где его содержание было минимальным (контроль), мы определяли длину волны, характерную для кальциевого пика люминесценции. Она соответствовала 380 нм (рис. 2).

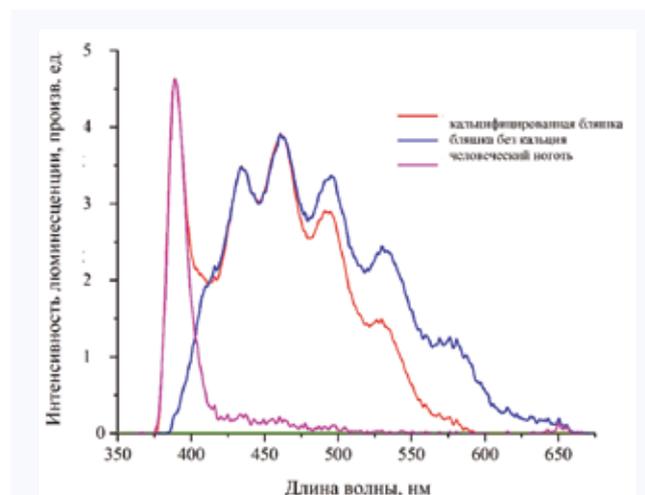


Рис. 2. Характеристика кальциевого пика люминесцентного сигнала, полученного от разных объектов

Fig. 2. Characteristics of the calcium peak of the luminescent signal received from different objects

В дальнейшем рассчитывался люминесцентный коэффициент компенсации (Кл) по формуле (1):

$$Кл = \frac{S_{450}}{S_{380}}, \quad (1)$$

где S_{380} – амплитуда люминесценции на длине волны 380 нм (пик кальция), S_{450} – амплитуда люминесценции на длине волны 450 нм (пик гемопорфиринов).

Оценку пациентов, участвовавших в исследовании, проводили по следующим критериям: длительность второго этапа гибридной реконструкции, объем интраоперационной кровопотери, время наступления послеоперационных осложнений и их связь с показателями люминесценции, а также с уровнем ГПИ и ЛПИ. В позд-

нем послеоперационном периоде при ежемесячном осмотре регистрировали количество рецидивов критических ишемий, тромботических осложнений, повторных

операций, а также ампутаций. Объективно оценивали уровни ЛПИ, ГПИ путем выполнения ультразвуковой доплерографии.

Таблица 2. Различия Кл в подгруппах с разными диапазонами значений лодыжечно-плечевого и глубокобедренно-подколенного индексов

Table 2. Differences in CI in subgroups with different value ranges of ankle-brachial and deep femoropopliteal indices

Показатель	Значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа	<i>p</i>
ГПИ	0,1–0,2	0,26 (0,24; 0,29)	0,28 (0,24; 0,30)	0,27 (0,26; 0,34)	0,13
	0,2–0,3	0,32 (0,25; 0,35)	0,32 (0,29; 0,40)	0,27 (0,23; 0,36)	0,16
	0,3–0,4	0,51 (0,46; 0,54)	0,55 (0,51; 0,61)	0,54 (0,52; 0,58)	0,12
ЛПИ	0,2–0,3	0,64 (0,54; 0,67)	0,52 (0,59; 0,67)	0,58 (0,52; 0,54)	0,12
	0,3–0,4	0,33 (0,31; 0,37)	0,35 (0,30; 0,38)	0,28 (0,20; 0,39)	0,23
	0,4 и более	0,12 (0,11; 0,14)	0,16 (0,15; 0,17)	0,18 (0,16; 0,20)	0,43

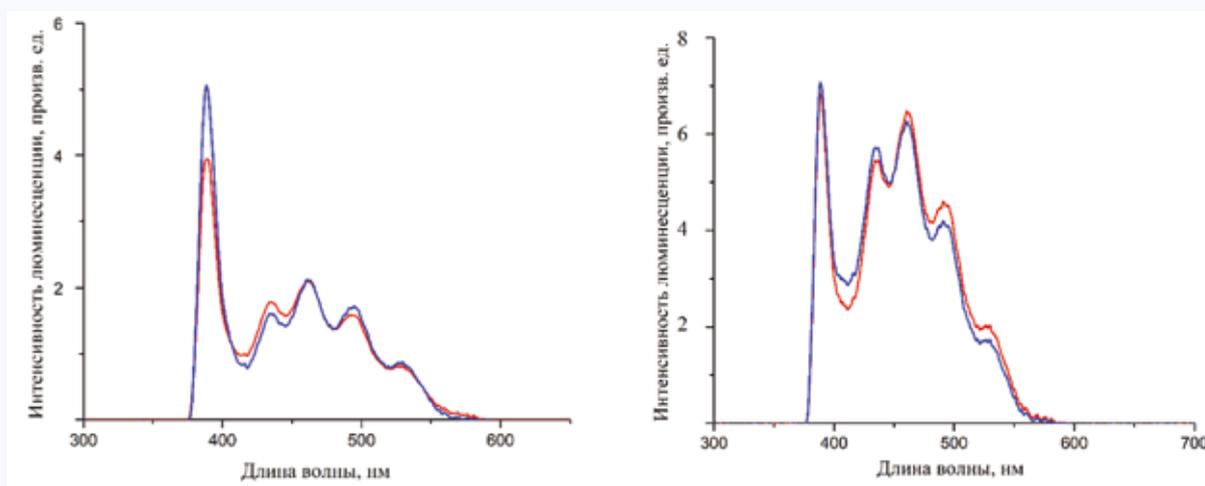


Рис. 3. Спектральные характеристики люминесценции, полученные при внутрисосудистом измерении в ГАБ в группах исследования (А – пациент с тромботическими осложнениями, Б – пациент с неосложненным течением послеоперационного периода)
Fig. 3. Spectral characteristics of luminescence obtained by intravascular measurement in deep femoral artery in the study groups (A – patient with thrombotic complications, B – patient with uncomplicated course of the postoperative period)

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS 17.0. Количественные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом, Me (Q_1 ; Q_3). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили по критерию Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий количественных показателей между тремя независимыми группами оценивали по критерию Краскела – Уоллиса. Для оценки корреляционной зависимости между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия категориальных показателей между независимыми группами оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Технический успех операции наблюдался у всех респондентов. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по длительности операции (1-я группа – 96,5 (94; 107,5) мин; 2-я группа – 97 (94,5; 107,5) мин; 3-я группа – 99 (97; 110,5) мин), величине интраоперационной кровопотери (1-я группа – 243 (234; 254) мл; 2-я группа – 265,5 (263,5; 273) мл; 3-я группа – 265 (263,5; 272,5) мл).

Периоперационных осложнений также отмечено не было. При сопоставлении полученного коэффициента люминесценции, полученного по результатам интраоперационной внутрисосудистой люминесцентной спектроскопии, в группах исследования установлена прямая сильная корреляционная связь между Кл и предоперационно определенным ГПИ ($r = 0,76$; при $p < 0,005$), а также обратная по направленности сильная корреляционная связь между предоперационным ЛПИ и Кл ($r = -0,81$; при $p < 0,001$) (табл. 2, рис. 3).

У 25 (89,3%) пациентов 1-й группы, 18 (90,0%) пациентов 2-й группы и у 15 (93,8%) пациентов 3-й группы послеоперационный период протекал без тромботических осложнений. Средний ГПИ у данных респондентов составил 0,30 (0,25; 0,34); а рассчитанный интраоперационно Кл – в среднем 0,32 (0,26; 0,41). Вне зависимости от варианта анатомического поражения ГБА респонденты, участвующие в исследовании, были сопоставимы по приведенным значениям.

При оценке тромботических осложнений у 6 пациентов в группах исследования среднее время их возникновения в группах исследования было сопоставимо и составляло 46 (42; 50) ч. Медиана ГПИ у таких пациентов была равна 0,43 (0,42; 0,45); Кл = 0,53 (0,52; 0,55).

При оценке пациентов с ГПИ в интервале от 0,3 до 0,4; который предполагает неблагоприятные исходы изолированной профундопластики, были оценены 4 пациента с тромботическими осложнениями в раннем послеоперационном периоде и 3 пациента, у которых таких осложнений не отмечено. При соотношении Кл у данных категорий респондентов отмечается статистическая значимость различий показателей: Кл (без осложнений) = 0,46 (0,43; 0,50); Кл (осложненный) = 0,59 (0,58; 0,60); $p < 0,05$. Все исследуемые пациенты с ГПИ от 0,3 и 0,4 относились к представителям 1-й и 2-й групп исследования. У пациентов с дистальным типом поражения ГАБ во всех случаях ГПИ был больше 0,5; Кл = 0,62 (0,59; 0,66).

В исследование после выписки были включены лица с неосложненным течением раннего послеоперационного периода. Результаты изучения отдаленного послеоперационного периода в течение 3 мес. представлены в таблице 3.

По количеству рецидивов перемежающейся хромоты, тромботических осложнений и ассоциированных с ними повторных сосудистых операций группы исследования были сопоставимы. При изучении предоперационного ГПИ у пациентов с поздними тромбозами зон реконструкции установлено, что 75% их них имели значение данного показателя в интервале от 0,3 до 0,4 (пациенты с данными осложнениями входили в 1-ю и 2-ю группы исследования); остальные 25% имели значение выше 0,5 (все пациенты из 3-й группы исследования).

У пациентов с неосложненным течением отдаленного послеоперационного периода ГПИ в интервале от 0,3 до 0,4 имел место лишь в 15,2% случаев. При сопоставлении Кл у представителей 1-й и 2-й групп исследования, имевших ГПИ в диапазоне от 0,3 до 0,4, но отличавшихся исходами позднего послеоперационного периода, отмечалась статистическая значимость различий показателей: Кл (без осложнений) = 0,44 (0,43; 0,46); Кл (осложненный) = 0,61 (0,60; 0,62); $p < 0,05$.

Таблица 3. Основные показатели эффективности отдаленного послеоперационного периода

Table 3. The main performance indicators of the long-term postoperative period

Группа исследования	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 15)	p
Количество рецидивов перемежающейся хромоты, %	8,0	5,0	6,7	0,15
Количество тромботических осложнений, %	8,0	5,0	6,7	0,16
Количество повторных сосудистых операций	4,0	5,0	6,7	0,14
Количество ампутаций	0	0	0	–
Летальность	0	0	0	–

Обсуждение

ГАБ является важнейшим анатомическим сосудистым образованием, от которого в условиях полной бедренно-подколенной окклюзии зависит кровоснабжение всей нижней конечности. Данная биологическая роль предо-

пределена ГАБ особенностями ее строения, возможностью формирования множественных коллатералей на голени и бедре. При наличии достаточных компенсаторных возможностей ГАБ выполнение изолированной профундопластики в составе гибридной реконструкции по поводу многоуровневого атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у тяжелых коморбидных пациентов позволяет снизить объем операции при сопоставимых результатах реваскуляризации конечности. Наше исследование показало, что комплексный многофункциональный подход к определению показаний к изолированной профундопластике может способствовать повышению эффективности данной методики. Ультразвуковые методы определения градиентов давлений между буферной системой ГАБ и подколенной артерией, а также между верхней и нижней конечностями (ИРСД) позволяют определить степень развития коллатерального кровотока на нижней конечности, косвенно оценив функциональный потенциал ГАБ.

Наше исследование продемонстрировало эффективность профундопластики при ГПИ до 0,3 и отрицательный результат – при ГПИ более 0,5, что, несомненно, является ценным диагностическим критерием в выборе хирургической стратегии при планировании проксимальной гибридной реконструкции. Для уточнения показаний к изолированной профундопластике нами был применен метод внутрисосудистой люминесцентной спектроскопии. Было доказано, что оценка амплитуды люминесценции на длине волны 380 нм соответствует плотности сосудистой стенки, коррелирующей с содержанием в ней кальция. Чем выше сила свечения на частоте 380 нм, тем выше плотность ГАБ и ниже ее эластичность и растяжимость при перенаправлении в ее русло больших объемов крови вследствие бедренно-подколенной окклюзии.

Оценка амплитуды люминесценции на длине волны 450 нм показывает степень резорбции полученного сигнала гемопорфиринами в сосудистом русле. При измерениях в условиях интраоперационно остановленного кровообращения данная амплитуда соответствует количеству содержанию крови в коллатералях голени и бедра. Применение метода интраоперационной внутрисосудистой люминесцентной спектроскопии позволило уточнить тактику при ГПИ, находящейся в «серой зоне» от 0,3 до 0,4; где прогностический результат во многом не предсказуем.

Соотношение спектральных характеристик сосудистой стенки, зависящих от тяжести атеросклеротического поражения и степени редукции люминесцентного сигнала коллатеральной сосудистой сетью на бедре и голени, позволило диалектически изучить компенсаторные возможности ГАБ в режиме интраоперационного мониторинга. Определена сильная корреляционная зависимость между ультразвуковыми градиентными показателями систолического сегментарного давления и люминесцентным коэффициентом компенсации ГАБ. Как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде уточнены параметры Кл, на которые можно ориентироваться при формировании окончательной интраоперационной тактики в случае ГПИ от 0,3 до 0,4. Так, при Кл в коридоре 0,44–0,46 возможно выполнение изолированной профундопластики, а при Кл = 0,59–0,61 данное вмешательство может сочетаться с возникновением тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Кроме того, определена возможность использования данных

закономерностей при стенозе устья ГАБ и диффузном поражении ее ствола.

Заключение

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что внутрисосудистая люминесцентная спектроскопия является важным методом уточнения интраоперационной возможности выполнения изолированной профундопластики в дополнение к предоперационной оценке степени ГПИ. Выяснено, что при ГПИ в диапазоне 0,3–

0,4; при Кл в коридоре 0,44–0,46 возможно выполнение изолированной профундопластики, а при Кл = 0,59–0,61 высок риск тромботических осложнений после данного вмешательства. Необходимо отметить, что для проверки полученных выводов требуется проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов. Данные исследования также будут способствовать определению чувствительности и специфичности метода интраоперационной внутрисосудистой люминесцентной спектроскопии и ее широкому практическому применению.

Литература / References

1. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лепшоков М.К. Результаты профундопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(9):17–22. DOI: 10.17116/hirurgia2017917-22.
Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Lepshokov M.K. The results of profundoplasty in patients with critical ischemia of lower extremities. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(9):17–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2017917-22.
2. Фаталиев Г.Б., Шубин А.А., Сидорова А.В. Традиционные и гибридные вмешательства при поражении подвздошных артерий и путей оттока. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;3(65):320–326. Fataliev G.B., Shubin A.A., Sidorova A.V. Traditional and hybrid interventions in lesions of the iliac arteries and outflow tracts. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2023;3(65):320–326. (In Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-3-320-326.
3. Темрезов М.Б., Коваленко В.И., Темрезов Т.Х., Бахметьев А.С., Лойко В.С., Рудаков М.О. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):33–38. (In Russ.).
Temrezov M.B., Kovalenko V.I., Temrezov T.K., Bakhmetev A.S., Loyko V.S., Rudakov M.O. Hybrid surgery in treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities. *Translational Medicine*. 2020;7(1):33–38. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38.
4. Куликович Ю.К., Лызикив А.А., Каплан М.Л., Коваленко А.А., Усенкова В.В. Отдаленные результаты профундопластики у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в зависимости от состояния дистального русла. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(3):46–52. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-3-06.
Kulikovich J.K., Lyzikov A.A., Kaplan M.L., Kovalenko A.A., Usiankova V.V. Long-term results of profundoplasty in patients with atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities, depending on the state of the distal bed. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(3):46–52. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-3-06.
5. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папаташвили В.Г., Цурцумия Ш.Ш. Результаты изолированной профундопластики в сравнении с дистальным шунтированием у больных с сахарным диабетом и трофическими язвами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(2):38–48.
Bokeria L.A., Arakelyan V.S., Papitashvili V.G., Tzurtsumia S.Sh. Comparative results of isolated profundoplasty and distal bypass surgery in patients with diabetes mellitus and trophic ulcers. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(2):38–48. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-38-48.
6. Русин В.И., Корсак В.В., Русин В.В., Горленко Ф.В., Добаш В.М. Ангиоархитектоника и морфометрия глубокой артерии бедра. *Новости хирургии*. 2019;27(6):615–621.
Rusyn V.I., Korsak V.V., Rusyn V.V., Horlenko F.V., Dobosh V.M. Angioarchitectonics and morphometry of the deep femoral artery. *Novosti Khirurgii*. 2019;27(6):615–621 (In Russ). DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.615
7. Фаталиев Г.Б., Аракелян В.С., Шубин А.А., Сидорова А.В. Сравнение различных видов гибридных вмешательств при поражении подвздошных артерий и артерий ниже паховой складки. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;5(65):572–578. Fataliev G.B., Arakelyan V.S., Shubin A.A., Sidorova A.V. Comparison of different types of hybrid interventions for lesions of the iliac arteries and arteries below the inguinal fold. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2023;5(65):572–578. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-572-578.
8. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папаташвили В.Г., Цурцумия Ш.Ш. Отдаленные результаты проксимальных и дистальных реконструкций у пациентов с диффузным поражением артерий нижних конечностей и сахарным диабетом. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2021;25(4):271–281.
Bokeria L.A., Arakelyan V.S., Papitashvili V.G., Tzurtsumiya Sh.Sh. Long-term results of proximal and distal reconstructions in patients with lower limb arteries diffuse lesions and diabetes mellitus. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(4):271–281. (In Russ). DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-271-28.
9. Vos A., Vink A., Kockelkoren R., Takx R.A.P., Celeng C., Mali W., et al. Radiography and computed tomography detection of intimal and medial calcifications in leg arteries in comparison to histology. *J. Pers. Med*. 2022;12(5):711. DOI: 10.3390/jpm12050711 28.
10. Vos A., de Jong P.A., Verdoorn D., Mali W., Bleyers R., Vink A. Histopathological characterization of intimal lesions and arterial wall calcification in the arteries of the leg of elderly cadavers. *Clin. Anat*. 2021;34(6):835–841. DOI: 10.1002/ca.23701 29.
11. McDermott M.M., Kramer C.M., Tian L., Carr J., Guralnik J.M., Polonsky T., et al. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):1003–1012. DOI: 10.1016/j.jcmg. 2016.08.012.
12. Жане А.К., Пичугин А.Г., Напсо Х.Р., Жане Д.А. Реконструкция глубокой бедренной артерии в хирургическом лечении больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;(4):51–54.
Zhane A. K., Pichugin A. G., Napso H. R., Zhane D. A. Reconstruction of the deep femoral artery in the surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency of the lower extremities. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;(4):51–54. (In Russ.).
13. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лепшоков М.К. Эффективность профундопластики при хирургическом лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(4):296–301.
Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Lepshokov M.K. The effectiveness of profundoplasty in the surgical treatment of patients with critical lower limb ischemia. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(4):296–301. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio201912041296.
14. Гусева И.А., Рогаткин Д.А., Бувалая Е.С. Анализ люминесценции в мутных биологических средах. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(2):163–169.
Guseva I.A., Rogatkin D.A., Buvalaya E.S. Analysis of luminescence in turbid biological media. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(2):163–169. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-163-169.

Информация о вкладе авторов

Ваганов А.Г. – разработка концепции исследования и способов его выполнения, написание текста рукописи.

Кузнецов М.Р. - разработка концепции исследования, статистическая оценка полученных результатов, операции на больных с использованием описанной методики.

Лисицкий Д.А. – операции на пациентах с использованием исследуемых методов, обработка полученных данных.

Information on author contributions

Vaganov A.G. – development of the research concept and methods, writing the text of the manuscript.

Kuznetsov M.R. - development of the research concept, statistical assessment of the results obtained, operations on patients using the described technique.

Lisitsky D.A. – operations on patients using the studied methods, processing of the data obtained.

Романенко Н.В. – операции на пациентах с использованием исследуемых методов, их статистический анализ.

Артыков А.Б. – ведение пациентов в отдаленном послеоперационном периоде, обработка полученных результатов, их статистический анализ.

Гавриленко А.В. – разработка концепции исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Ваганов Алексей Геннадьевич, канд. мед. наук, врач-хирург, хирургическое отделение № 1, ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>.

E-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

Кузнецов Максим Робертович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, <https://orcid.org/0000-0001-6926-6809>.

Лисицкий Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, хирургическое отделение № 1, ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-0423-8879>.

E-mail: dalis91@rambler.ru

Романенко Наталья Владимировна, клинический ординатор, кафедра хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики, филиал ВМедА в г. Москве, Москва, <https://orcid.org/0009-0001-2582-5098>.

E-mail: natalya.romanenko2010@yandex.ru.

Артыков Азат Байгельдыевич, врач-хирург, ООО Медицинский центр АЛЛОРО, <https://orcid.org/0009-0005-6154-0531>.

E-mail: artykov.azat@yandex.ru.

Гавриленко Александр Васильевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения сосудистой хирургии, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>.

E-mail: a.v.gavrilenko@mail.ru.

 **Ваганов Алексей Геннадьевич**, e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

Romanenko N.V. – operations on patients using the studied methods, their statistical analysis.

Artykov A.B. – management of patients in the long-term postoperative period, processing of the obtained results and their statistical analysis.

Gavrilenko A.V. – development of the research concept, analysis and interpretation of data, verification of critical content.

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

Information about the authors

Alexey G. Vaganov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No. 1, GKB No. 29 named after N.E. Bauman DZM, Moscow, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>.

E-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

Maxim R. Kuznetsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, <https://orcid.org/0000-0001-6926-6809>.

E-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

Dmitry A. Lisitsky, Dr. Sci. (Med.), Doctor of Cardiovascular Surgery, Surgical department No. 1, GKB No. 29 named after N.E. Bauman DZM, Moscow, <https://orcid.org/0000-0003-0423-8879>.

E-mail: dalis91@rambler.ru.

Natalia V. Romanenko, Medical Resident, Department of Surgery with a course in Oncology and Radiology, the Branch of the VMED in Moscow, Moscow, <https://orcid.org/0009-0001-2582-5098>.

E-mail: natalya.romanenko2010@yandex.ru.

Azat B. Artykov, Surgeon, ALLORO Medical Center LLC, Fryazino, <https://orcid.org/0009-0005-6154-0531>.

E-mail: artykov.azat@yandex.ru.

Alexander V. Gavrilenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Vascular Surgery, RNTSH named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>.

E-mail: a.v.gavrilenko@mail.ru.

 **Ваганов Алексей Геннадьевич**, e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

Поступила 26.07.2024;
рецензия получена 16.09.2024;
принята к публикации 11.10.2024.

Received 26.07.2024;
review received 16.09.2024;
accepted for publication 11.10.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-765>
УДК 616.28-008.5-092.6

Особенности билатеральных отолитовых реакций у пациентов с нарушением равновесия вестибулярного генеза

О.В. Гребенюк^{1, 2}, М.В. Светлик¹, В.М. Алифирова²,
В.П. Демкин¹, М.Д. Акинина¹, С.В. Мельничук¹,
Т.В. Руденко^{1, 2}, Л.В. Смаглий^{1, 2, 3}, О.В. Демкин¹,
Я.Б. Вишневская⁴, А.Е. Труханов⁴

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет, (НИ ТГУ), 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН СБН Центр ФМБА России), 636013, Российская Федерация, Северск, пер. Чекист, 7, корп. 2

⁴ Медико-санитарная часть № 2 (ОГБУЗ "МСЧ № 2"), 634040, Российская Федерация, Томск, ул. Бела Куна, 3

Аннотация

Билатеральная асимметрия функции полукружных каналов лежит в основе головокружения и нарушения равновесия (НР) вестибулярного генеза. Согласно традиционному представлению, дисфункция отолитов не оказывает существенного влияния на клиническую картину у лиц с периферическими вестибулярными расстройствами. В последние годы возрос интерес к изучению вклада вестибулярной функции в контроль позы и движений, однако исследований, посвященных изучению реактивности отолитовых органов при НР вестибулярного генеза, в доступной литературе не найдено.

Цель исследования: изучение билатеральных отолитовых реакций у пациентов с НР вестибулярного генеза методом цервикальных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов (цВВМП).

Материал и методы. Клиническое обследование проведено у 63 пациентов с жалобами на головокружение и НР, госпитализированных в экстренном и плановом порядке в неврологические отделения клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и Медико-санитарной части № 2 г. Томска. Из общей группы для оценки вестибулярной функции были отобраны 28 пациентов (8 мужчин и 20 женщин в возрасте от 22 до 84 лет) с хронической и эпизодической вестибулярной дисфункцией вне связи с острым или прогрессирующим неврологическим заболеванием и воспалительной патологией внутреннего уха. Средний возраст составил $63,87 \pm 11,52$ и $57,2 \pm 18,5$ года для мужчин и женщин соответственно.

Результаты. Жалобы на головокружение предъявляли 27 пациентов (96,4%). Системное головокружение, характеризующееся ощущением вращения предметов вокруг обследуемого, было выявлено у 29,63%, несистемное головокружение, включая чувство «проваливания» – у 81,48% пациентов. Оба типа жалоб проявились у 10,71% обследованных, что позволило выявить 2 группы пациентов: А – с хроническими вестибулярными нарушениями (7 пациентов), Б – с эпизодическими вестибулярными нарушениями (21 пациент). В ходе исследования групп пациентов были обнаружены различия в амплитудах цВВМП латентности P13 и коэффициенте вестибулярной асимметрии между группами А и Б, а также отсутствие разницы амплитуд в группе А и наличие разницы в группе Б справа.

Заключение. Несмотря на то, что пациенты обращались с преимущественно одной жалобой на головокружение, клинический и инструментальный тесты вестибулярной дисфункции показали наличие повреждений как полукружных каналов, так и отолитовых органов; асимметрию вестибулярных рефлексов и / или двухстороннее поражение вестибулярных органов. Результаты исследования позволяют рассматривать метод цВВМП как один из методов объективной оценки состояния отолитового аппарата у пациентов с нарушением вестибулярной функции. В связи с этим рекомендуется применение данного метода в обычной неврологической практике.

Светлик Михаил Васильевич, e-mail: mihav@rambler.ru.

Ключевые слова:	билатеральная асимметрия; вестибулярный орган; отолитовые органы; полукружные каналы; вестибулярные вызванные миогенные потенциалы; электромиография; вестибулярные нарушения.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00259; https://rscf.ru/project/23-25-00259/ .
Для цитирования:	Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Демкин В.П., Акинина М.Д., Мельничук С.В., Руденко Т.В., Смаглий Л.В., Демкин О.В., Вишневская Я.Б., Труханов А.Е. Особенности билатеральных отолитовых реакций у пациентов с нарушением равновесия вестибулярного генеза. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):134–141. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-765 .

Specific features of bilateral otolith manifestations in patients with vestibular balance disorder

Oleg V. Grebenuk^{1,2}, Mikhail V. Svetlik¹, Valentina M. Alifirova², Vladimir P. Demkin¹, Maria D. Akinina¹, Sergey V. Melnichuk¹, Tatiana V. Rudenko^{1,2}, Lyudmila V. Smaglii^{1,2,3}, Oleg V. Demkin¹, Yana B. Vishnevskaya⁴, Anton E. Trukhanov⁴

¹ National Research Tomsk State University, 36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Seversk Biophysical Research Center, Bldg. 2, 7 Chekist Lane, Seversk, 636013, Russian Federation

⁴ Medical and Sanitary Unit No. 2, 3 str. Bela Kuna, Tomsk, 634040, Russian Federation

Abstract

Bilateral asymmetry in the function of the semicircular canals underlies dizziness and vestibular balance disorders. According to the traditional view, otolith dysfunction does not have a significant effect on the clinical picture in individuals with peripheral vestibular disorders. In recent years, interest in studying the contribution of vestibular function to the control of posture and movements has increased. However, we have not identified any studies addressing the reactivity of otolith organs in vestibular balance disorders in the available literature.

Aim: To study bilateral otolith reactions in patients with vestibular balance disorders using the method of cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMP) in patients with episodic and chronic vestibular disorders.

Material and Methods. A clinical examination was carried out in 63 patients complaining of dizziness and balance problems. They were hospitalized on an emergency and planned basis in the neurological departments of the clinics of the Siberian State Medical University and the Medical and Sanitary Unit No 2 in Tomsk. From the total group, 28 patients (8 men and 20 women aged from 22 to 84 years) were selected for assessment of vestibular function; the average age was 63.87 ± 11.52 years and 57.2 ± 18.5 years for men and women respectively. They had chronic and episodic vestibular dysfunction unrelated to acute or progressive neurological disease and inflammatory pathology of the inner ear.

Results. 27 patients (96.4%) complained of dizziness. Systemic dizziness, characterized by a feeling of objects rotating around the subject, was detected in 29.63% of patients; non-systemic dizziness, including a feeling of “failing” – in 81.48%. Both types of complaints appeared in 10.71% of those examined, which made it possible to identify 2 groups of patients: Group A – with chronic vestibular disorders (7 patients) and Group B – with episodic vestibular disorders (21 patients). During the study of the groups of patients, differences were found in the amplitudes of cVEMP latency P13 and the coefficient of vestibular asymmetry between Groups A and B, as well as the absence of a difference in amplitudes in Group A and the presence of a difference in Group B on the right.

Conclusion. Despite the fact that patients presented with predominantly one complaint of dizziness, clinical and instrumental tests of vestibular dysfunction showed the presence of damage to both the semicircular canals and otolithic organs; asymmetry of vestibular reflexes and/or bilateral damage to the vestibular organs. The results of the study allow us to consider the cVEMP method as one of the methods for objectively assessing the condition of the otolithic apparatus in patients with impaired vestibular function. In this regard, it is recommended to use this method in routine neurological practice.

Keywords:	bilateral asymmetry; vestibular organ; otolith organs; semicircular canals; vestibular evoked myogenic potentials; electromyography; vestibular disorders.
Funding:	the study was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-25-00259 (https://rscf.ru/project/23-25-00259/).
For citation:	Grebenuk O.V., Svetlik M.V., Alifirova V.M., Demkin V.P., Akinina M.D., Melnichuk S.V., Rudenko T.V., Smaglii L.V., Demkin O.V., Vishnevskaya Ya.B., Trukhanov A.E. Specific features of bilateral otolith manifestations in patients with vestibular balance disorder. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):134–141. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-765 .

Введение

Билатеральная асимметрия функции полукружных каналов лежит в основе головокружения и нарушения равновесия (НР) вестибулярного генеза [1]. Согласно традиционному представлению [2], дисфункция отолитов не оказывает существенного влияния на клиническую картину у лиц с периферическими вестибулярными расстройствами. Однако разработка новых диагностических тестов показала, что у некоторых пациентов с НР могут наблюдаться изолированные нарушения функции отолитовых органов [3]. В последнее время в клинической практике получила распространение методика вестибулярных вызванных миогенных потенциалов (ВВМП), построенная на раздельной аудиальной стимуляции отолитов [4]. Снижение реактивности или увеличение коэффициента билатеральной асимметрии органов преддверия было выявлено у пациентов с вестибулярной потерей и синдромом укачивания при движении [5, 6].

НР, возникающие при остром вестибулярном синдроме центрального и периферического происхождения, к настоящему времени хорошо изучены [7]. По мнению [8], залогом своевременной дифференциальной диагностики представляется овладение врачами неврологических отделений рутинными навыками отоневрологического обследования. Напротив, НР при хроническом и эпизодическом вестибулярном синдроме [9] являются предметом научного поиска и активных дискуссий. Известно, что около 30% лиц старше 60 лет предъявляют жалобы на неустойчивость при ходьбе и падения [10]. В клинической картине доминируют нечеткость зрения (осциллопсия), вызванная движением, неустойчивость при ходьбе, особенно на неровной поверхности или в темноте при меньшей выраженности головокружения, преимущественно несистемного характера, предположительно обусловленные билатеральным снижением или рассогласованием функции отолитов [12].

В последние годы возрос интерес к изучению вклада вестибулярной функции в контроль позы и движений [13, 14]. Однако исследований, посвященных изучению реактивности отолитовых органов при НР вестибулярного генеза, в доступной литературе не найдено.

Цель настоящего исследования: изучение билатеральных отолитовых реакций у пациентов с НР вестибулярного генеза методом цервикальных ВВМП (цВВМП).

Материал и методы

Клиническое обследование проведено у 63 пациентов с жалобами на головокружение и НР, госпитализированных в экстренном и плановом порядке в неврологические отделения клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и Медико-санитарной части № 2 г. Томска. Из общей группы для оценки вестибулярной функции были ото-

браны 28 пациентов (8 мужчин и 20 женщин в возрасте от 22 до 84 лет) с хронической и эпизодической вестибулярной дисфункцией вне связи с острым или прогрессирующим неврологическим заболеванием и воспалительной патологией внутреннего уха. Средний возраст составил $63,87 \pm 11,52$ и $57,2 \pm 18,5$ года для мужчин и женщин соответственно.

Клиническая оценка функции полукружных каналов в отобранной группе пациентов осуществлялась с помощью стандартных методов исследования реактивности вестибулярной системы, позволяющих дифференцировать уровень поражения статокINETического анализатора. Детализировался характер головокружения, проводилось исследование спонтанного, оптокинетического, гравипозиционного и шейного позиционного нистагма, выполнялся тест встряхивания головы.

Для оценки степени нарушения периферических отделов вестибулярного аппарата проводилась регистрация цВВМП. Для этого использовался регистратор нейрон-спектр-4МВП с ПО нейрон-спектр (версия 2.3.61.0), позволяющий осуществлять регистрацию вызванного ответа на звуковые стимулы. В качестве стимула применялся стимул щелчок с длительностью 4 мс, амплитуда сигнала – 95 Дб, количество предъявлений стимула – не менее 200.

Регистрация электромиограммы проводилась по схеме биполярных отведений, референтный электрод накладывался на грудину, отрицательные электроды размещались на местах крепления мышцы к грудине, положительные – устанавливались на 2/3 брюшка мышцы от верхнего края грудины. Запись сигнала осуществлялась с частотой дискретизации 2 кГц от двух биполярных отведений с применением режекторного фильтра на 50 Гц, другие фильтры не использовались. Для контроля наводки кардиограммы устанавливались отведения в подключичные ямки слева и справа. Обработка полученных сигналов проводилась в приложении Matlab (v 15.0). Алгоритм включал в себя удаление артефактов с применением метода независимых компонент (ICA) [15], что позволило получить безартефактные сигналы, которые затем усреднялись для получения цВВМП. Из полученных цВВМП рассчитывались максимумы и минимумы амплитуд в окрестности P13 и N21 латентности, для этого определялся интервал для P13~(10–19 мс), N21~(19–27 мс). В представленных интервалах оценивались экстремумы амплитуды цВВМП и их латентности.

Рассчитывался показатель вестибулярной асимметрии (ВА) по общепринятой формуле [16]:

$$ВА = (\text{Ампл. [лев]} - \text{Ампл. [прав]}) / (\text{Ампл. [лев]} + \text{Ампл. [прав]})$$

В ходе статистической обработки полученных количественных данных оценивалась нормальность распределения этих показателей (тест Шапиро – Уилка).

Количественные показатели представлены медианой (Me) и межквартильным промежутком [$Q1$; $Q3$]. Возраст пациентов представлен средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), категориальные показатели описываются абсолютными и относительными (в %) частотами. Для оценки связи количественных показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах выполнялось по критерию Манна. Критический уровень статистической значимости составлял $p = 0,05$.

Результаты

В ходе клинического исследования было выявлено 27 из 28 пациентов (96,4%), предъявляющих жалобы на головокружение. Системное головокружение, харак-

теризующееся ощущением вращения предметов вокруг обследуемого, было зарегистрировано у 29,63%, несистемное головокружение, включая чувство «проваливания», – у 81,48% пациентов. Оба типа жалоб определены у 10,71% обследованных. Данные были получены в ходе опроса пациентов.

Из анамнеза уточнили, что к моменту госпитализации у 10 пациентов (37%) длительность впервые возникших вестибулярных атак составила меньше месяца; 17 обследуемых (63%) описывали медленно прогрессирующие или повторные приступы головокружения.

В ходе клинического вестибулярного тестирования семь обследованных пациентов (26%) демонстрировали спонтанный горизонтальный нистагм, характерный для периферического поражения вестибулярного анализатора (табл. 1).

Таблица 1. Результаты исследования движения глаз в исследуемой группе

Table 1. Results of eye movement assessment in the study group

Результат тестов	Нистагм				
	Спонтанный	Опто-кинетический	Гравипозиционный	Шейный позиционный	Тест встряхивания головы
Положительный, n (%)	7 (28)	22 (78,6)	8 (28,6)	2 (7,1)	22 (78,6)
Отрицательный, n (%)	21 (72)	–	12 (42,9)	10 (35,7)	3 (10,7)
Сомнительный, n (%)	–	–	8 (28,6%)	10 (35,7)	–
Нет данных, n (%)	–	6 (21,4)	–	6 (21,4)	3 (10,7)
Итого	28	28	28	28	28

Проводимые далее тесты, направленные на исследование нистагма, показали, что оптокинетический нистагм выявлялся у всех обследованных пациентов, что свидетельствовало о сохранности центральных интегрирующих путей вестибулярного анализатора в этой группе. У 6 пациентов (21,4%) исследование оптокинеза не выполнялось по объективным причинам. Проба на оценку гравипозиционного нистагма проводилась в положении лежа на спине с задержкой не менее минуты после смены положения тела для оценки ликвородинамических влияний на реактивность вестибулярной системы. Нистагм в положении лежа был выявлен у 8 пациентов (28,6%), отрицательный результат пробы – у 12 обследованных (42,9%), сомнительный – у 8 человек (28,6%). Исследование шейного позиционного нистагма проводилось в положении сидя, в позиции де Клейна с головой, запрокинутой назад и максимально повернутой в сторону. Положительный тест (нистагм сохранялся все время нахождения исследуемого в провоцирующей позе) выявлен только у 2 пациентов (7,1%). У 10 человек (35,7%) наблюдались затухающие ритмические движения глазных яблок, что позволило трактовать тест как сомнительный. У 10 обследованных (35,7%) при запрокидывании и повороте головы нистагм не провоцировался. В 6 случаях (21,4%) тест не проводился по объективным причинам. Тест встряхивания головы показал положительные результаты у 22 пациентов (78,6%). Обследование не выполнялось у 3 пациентов (10,7%) по объективным причинам. У 3 обследованных (10,7%) отклонений от нормы при проведении теста не выявлено.

Клиническое исследование функции отолитовых органов в отобранной группе 28 пациентов осуществлялось с помощью тестов, позволяющих оценить равновесие и координацию. Проводились пальце-носовая и паль-

це-пальцевая пробы, тест Ромберга, оценка фланговой походки и походки Миньковского, выявлялись жалобы на осциллопию.

Расстройств координации движений верхних конечностей в исследованной группе пациентов не выявлено. Жалобы на нечеткость зрения при движении головой, ощущение «плывущих» предметов перед глазами предъявляли 17 (60,7%) обследованных (табл. 2).

Таблица 2. Результаты по оценке несбалансированности

Table 2. Results for imbalance assessment

Результат тестов	Осциллопия	Тест Ромберга	Тесты с ходьбой
Положительный, n (%)	17 (60,7)	9 (32,1)	21 (75,0)
Отрицательный, n (%)	11 (39,3)	19 (67,9)	12 (42,9)
Итого	28	28	28

Жалобы на неустойчивость на момент осмотра предъявляли 23 пациента (82,14%). Однако исследование функции статического и динамического равновесия объективизировало нарушение баланса у 16 обследованных (57,1%), из них у 9 пациентов (32,1%) наблюдалась неустойчивость в положении стоя, у 21 (75%) – при изменении положения тела, поворотах туловища и головы при ходьбе.

Отобранная группа стратифицирована по характеру клинических симптомов на две подгруппы: А – с хроническими вестибулярными нарушениями (7 пациентов), Б – с эпизодическими вестибулярными нарушениями (21 пациент). Средний возраст пациентов группы А составил $66,57 \pm 14,62$, группы Б $56,61 \pm 12,2$ года соответственно.

Оценка цВВМП проводилась во всех сформированных на предварительном этапе группах А и Б. В ходе

исследования оценивалась зависимость амплитуд и латентностей между левой и правой стороной стимуляции, а также между группами с сохранением латеральности. Проведенный статистический анализ показал, что латентности в группах не различаются статистически значимо в отношении слева направо и между группами. Что же касается амплитуды, то в окрестностях латентности P13 были найдены статистически значимые различия между группами А и Б для разных сторон стимуляции – ответа (табл. 3), но для амплитуд в латентности N21 различий не установлено.

Таблица 3. Сравнения значений амплитуды и латентности цервикальных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов в группах пациентов с нарушением равновесия вестибулярного генеза ($Me [Q_1; Q_3]$)

Table 3. Comparisons of the amplitude and latency values of cervical vestibular evoked myogenic potentials in groups of patients vestibular balance disorders ($Me [Q_1; Q_3]$)

Сторона измерения	Группа Показатель	А	Б	p
Слева	Амплитуда цВВМП	-0,93 [-1,75; -0,01]	-0,92 [-2,07; -0,27]	0,435
Справа	Амплитуда цВВМП	-1,09 [-1,88; -0,76]	-0,41 [-0,68; -0,085]	0,035

У пациентов, вошедших в группу Б, амплитуда цВВМП с правого отолитового комплекса была ниже (по модулю) в сравнении с группой А, тогда как с левой стороны значения исследуемых показателей в группах А и Б не различались. Это может указывать на отсутствие ответа в данной латентности у пациентов группы Б по сравнению с пациентами группы А. Малую величину амплитуд мы связываем со снижением ответа на стимуляцию как результат существующих у пациентов периферических нарушений органа равновесия.

Для понимания величины обнаруженных латеральных различий в ходе тестирования проводили оценку вестибулярной асимметрии. Рассчитанные показатели средней тенденции сравнивали в группах А и Б. Статистическая проверка отличий показателей продемонстрировала статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами А и Б (табл. 4). Рассчитанный коэффициент асимметрии показал, что в группе А асимметрия практически отсутствует, в то время как в группе Б она близка к единице.

Таблица 4. Сравнение коэффициента вестибулярной асимметрии ($Me [Q_1; Q_3]$)

Table 4. Comparison of the coefficient of vestibular asymmetry ($Me [Q_1; Q_3]$)

Группа Показатель	А	Б	p
ВА	-0,079 [-1,57; 0,17]	-0,99 [-0,42; 0,84]	0,016

Далее проводили сравнение показателей амплитуд внутри групп для понимания степени отличий между левыми и правыми ответами отолитовых органов и ее значимости. Результаты показали, что рассчитанный показатель асимметрии объективен, и амплитуды цВВМП статистически значимо отличаются в группе Б (табл. 5).

Таблица 5. Сравнение различий амплитуд цервикальных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов в зависимости от стороны стимуляции и ответа ($Me [Q_1; Q_3]$)

Table 5. Comparison of differences in the amplitudes of cervical vestibular evoked myogenic potentials depending on the side of stimulation and response ($Me [Q_1; Q_3]$)

Группа	Слева	Справа	p
А	-0,93 [-1,75; -0,01]	-1,09 [-1,88; -0,76]	0,601
Б	-0,92 [-2,08; -0,28]	-0,40968 [-0,68; -0,085]	0,015

Согласно результатам, представленным в таблице 5, асимметрия амплитуд в группах А и Б существенна. Группа Б характеризуется большей асимметрией, при том что медиана амплитуды ответов выше в левостороннем отведении, что может указывать на нарушения в отолитовой системе преимущественно справа.

Проведенные расчеты коэффициента корреляции Спирмена для показателей величины амплитуды, ВА с субъективными жалобами и показателями клинического исследования не показали достоверных результатов, что может указывать на отсутствие линейной связи между этими показателями.

Обсуждение

На первом этапе работы для понимания вида нарушения вестибулярной функции проводился общий клинический осмотр, который в целом показал однотипные жалобы пациентов с НР, указывающие на сочетание неврологической симптоматики с ощущением головокружения системного и несистемного характера. Часть респондентов указывали на наличие одновременно двух видов головокружений, свидетельствующих о неточности опросного подхода к оценке характера вертиго у пациентов с эпизодическими и хроническими вестибулярными нарушениями. Это не позволило достоверно различить паттерны центрального и периферического головокружения на основе предъявляемых жалоб в ходе настоящего наблюдения (без предшествующего неврологического и нейрорадиологического исследования). Результаты неинструментальных вестибулярных тестов также не отражали картину, которая могла позволить провести дифференцировку на головокружения и / или нарушение баланса, вызываемые системой полукружных каналов или отолитовых органов. Среди результатов, полученных в ходе вестибулярного тестирования, не обнаружилось таких, по которым бы можно было утверждать качество и топическое расположение нарушений в вестибулярной системе.

В ходе анализа совокупностей результатов тестов, предъявляемых жалоб, а также анамнеза проводилась стратификация на группы, предполагая, что в группы включаются пациенты с однородными вестибулярными нарушениями разных отделов вестибулярного органа или степени нарушений, не исключая сочетанных данных, касающихся вида нарушения и степени его выраженности. Таким образом, клинические исследования не позволили достоверно исключить поражение центрального отдела статокINETического анализатора и понять, какой отдел периферического звена вестибулярной системы имеет повреждения, какой вид и объем

нарушений при данном наборе жалоб и наблюдений характерен для пациента.

С целью усиления диагностической значимости проводилась инструментальная оценка цВВМП, которая, по нашему мнению, должна была показать, у каких пациентов (группы пациентов) доминируют нарушения какой природы. Полученные результаты показали, что представленные к исследованию группы пациентов А и Б действительно отличаются по показателю вестибулярной асимметрии отолитовых ответов ($p = 0,016$), что представлено в ряде работ [17]. В то же время сравнение медиан амплитуд для латентности P13 продемонстрировало достоверные отличия между группами А и Б справа ($p = 0,35$), что указывает на снижение амплитуды справа в группе Б по отношению к группе А. Выяснение причины одностороннего снижения амплитуды в группе Б по сравнению с группой А требует дальнейшего исследования с помощью других инструментальных средств.

Проверка значимости различий амплитуд внутри группы Б показала достоверные результаты ($p = 0,015$), что отражает наличие асимметрии в группе Б у большинства пациентов. Представленные различия амплитуд могут свидетельствовать об отсутствии асимметричных нарушений в отолитовой системе (амплитуды одинаковые справа и слева) в группе А, а предъявляемые пациентами жалобы и результаты тестов позволяют предположить у них нарушения преимущественно системы полукружных каналов или общее симметричное снижение функции периферического отдела анализатора. Для уточнения, какой из каналов поврежден, нужно проводить более детальное обследование, требующее специальной подготовки пациентов и специалистов. Группа Б, видимо, характеризуется нарушением отолитовой системы и, судя по амплитудам справа, указывает на правостороннюю недостаточность ответов цервикального вестибулярного миогенного рефлекса.

Интересным дополнением данного исследования, вероятно, была бы регистрация окулярно-вестибулярного вызванного миогенного потенциала (оВВМП), позволяющая показать наличие нарушений в системе полукружных каналов, однако цель исследования системы полукружных каналов нами не ставилась. Остается неясным отсутствие различий в амплитудах для латентности N21, что в целом для метода цВВМП не характерно и требует проведения тестирования с более тщательной методической подготовкой или применением более сложных математических методов обработки данных [4].

Полагаем, что это может быть связано с особенностями исследуемых, некоторым было объективно трудно удерживать голову в определенных положениях, что, в свою очередь, снижало амплитуды регистрируемых вызванных потенциалов в обеих группах. Таким образом, из результатов, полученных в ходе регистрации цВВМП, можно указать на сохранность функции отолитовых ответов по максимуму амплитуд в латентности P13, и также оценить асимметричность реакции отолитовой системы на стимулы, вызываемые звуковым давлением на барабанную перепонку с указанием латеральности поражения органа.

В ходе работы возник вопрос о мере связи показателя амплитуды цВВМП и показателя вестибулярной асимметрии с жалобами, предъявляемыми пациентами, и объективными оценками врача. С этой целью проводился

расчет коэффициента корреляции Спирмена, который не продемонстрировал статистически значимых связей. Полагаем, это может указывать на субъективность ощущений, не связанных линейно с показателем вестибулярной асимметрии и амплитуд цВВМП, зарегистрированных слева и справа при односторонней стимуляции. Отсутствие линейной связи между показателями, возможно, позволяет предполагать независимость полученной оценки характера и качества нарушений от субъективных ощущений пациентов.

С клинической точки зрения, проведенные исследования билатеральных отолитовых реакций дают возможность понять причину НР у пациентов с эпизодическими и хроническими вестибулярными нарушениями и скорректировать изначально принятую тактику лечения в этой группе больных. В целом анализ представленных результатов позволяет описать важные систематические особенности билатеральных отолитовых реакций, которые могут выражаться как в снижении амплитуды ответов в определенной латентности, так и снижении амплитуды в отношении латеральности нарушения чувствительности отолитовых органов.

Дальнейшие исследования, направленные на комплексную оценку состояния вестибулярных функций у данной категории пациентов (в обеих группах), будут необходимы для получения более четкой картины доминирующего нарушения вестибулярного органа.

Заключение

Важным симптомом острой вестибулярной дисфункции является головокружение, вызванное поражением периферического отдела вестибулярного аппарата, которое расценивается как системное и характеризуется ощущением вращения окружающих предметов в той или иной плоскости либо ощущением вращения самого пациента вокруг своей оси. Однако в клинической картине у пациентов с эпизодическими и хроническими вестибулярными нарушениями на первый план выходят статико-локомоторные нарушения, оказывающие влияние на качество жизни и повышающие риск падений.

Для изучения билатеральных отолитовых реакций у пациентов с НР вестибулярного генеза нами проведено тестирование пациентов с эпизодическими и хроническими вестибулярными нарушениями методом цВВМП.

Клинический и инструментальный анализ вестибулярной дисфункции пациентов, обратившихся за неврологической помощью, показал, что:

- присутствует повреждение как полукружных каналов, так и отолитовых органов;
- степень нарушения вестибулярной функции выражается в асимметрии вестибулярных рефлексов и / или двухстороннем поражении вестибулярных органов;
- результаты исследования позволяют рассматривать метод цВВМП как один из методов объективной оценки состояния отолитового аппарата у пациентов неврологического профиля с подозрением на нарушение вестибулярной функции.

Расширение использования данного метода для оценки состояния не только отолитовой, но и системы полукружных каналов позволит дифференцировать определяющее нарушение функции вестибулярного органа. В связи с этим рекомендуется применение вышеуказанного метода в обычной неврологической практике.

Литература / References

1. Halmagyi G.M., Curthoys I.S., Dai M.J. Diagnosis of unilateral otolith hypofunction. *Neurol. Clin.* 1990;8(2):313–329.
2. Murray K.J., Hill K.D., Phillips B., Waterston J. The influence of otolith dysfunction on the clinical presentation of people with a peripheral vestibular disorder. *Phys. Ther.* 2007;87(2):143–152. DOI: 10.2522/ptj.20060004.
3. Curthoys I.S., Manzari L. Otolithic disease: clinical features and the role of vestibular evoked myogenic potentials. *Semin. Neurol.* 2013;33(3):231–237. DOI: 10.1055/s-0033-1354595.
4. Rosengren S.M., Colebatch J.G., Young A.S., Govender S., Welgampola M.S. Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. *Clin. Neurophysiol. Pract.* 2019;4:47–68. DOI: 10.1016/j.cnp.2019.01.005.
5. van Stiphout L., Szmulewicz D.J., Guinand N., Fornos A.P., Van Rompaey V., van de Berg R. Bilateral vestibulopathy: a clinical update and proposed diagnostic algorithm. *Front. Neurol.* 2023;14:1308485. DOI: 10.3389/fneur.2023.1308485.
6. Singh N.K., Pandey P., Mahesh S. Assessment of otolith function using cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials in individuals with motion sickness. *Ergonomics.* 2014;57(12):1907–1918. DOI: 10.1080/00140139.2014.952683.
7. Comolli L., Korda A., Zamaro E., Wagner F., Sauter T.C., Caversaccio M.D. et al. Vestibular syndromes, diagnosis and diagnostic errors in patients with dizziness presenting to the emergency department: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2023;13(3):e064057. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064057.
8. Парфенов В.А., Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., Виноградов О.И. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021;121(122):41–49. Parfenov V.A., Kulesh A.A., Demin D.A., Guseva A.L., Vinogradov O.I. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(122):41–49. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20211212241.
9. Bisdorff A. Vestibular symptoms and history taking. *Handb. Clin. Neurol.* 2016;137:83–90. DOI: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00006-6.
10. Colledge N.R., Barr-Hamilton R.M., Lewis S.J., Sellar R.J., Wilson J.A. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ.* 1996;313(7060):788–792. DOI: 10.1136/bmj.313.7060.788.
11. Wu Z., Liu B. Expert consensus on the diagnosis of isolated otolith dysfunction. *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery.* 2023;37(6):409–414. [In Chinese]. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2023.06.002.
12. Jecko V., Garcia L., Doat E., Leconte V., Liguoro D., Cazalets J.R. et al. Vestibulospinal reflexes elicited with a tone burst method are dependent on spatial orientation. *Peer J.* 2024;12:e17056. DOI: 10.7717/peerj.17056.
13. Mildren R.L., Cullen K.E. Vestibular contributions to primate neck postural muscle activity during natural motion. *J. Neurosci.* 2023;43(13):2326–2337. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1831-22.2023.
14. Curthoys Ian S. Concepts and physiological aspects of the otolith organ in relation to electrical stimulation. *Audiol. Neurotol.* 2020;25(1–2):25–34. DOI: 10.1159/000502712.
15. Delorme A., Palmer J., Onton J., Oostenveld R., Makeig S. Independent EEG Sources Are Dipolar. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e30135. DOI: 10.1371/journal.pone.0030135.
16. Kingma C.M., Wit H.P. Asymmetric vestibular evoked myogenic potentials in unilateral Menière patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2011;268(1):57–61. DOI: 10.1007/s00405-010-1345-5.
17. Inui T., Haginomori S.I., Kajimoto Y., Kuriyama T., Shirai T., Kinoshita I. et al. Asymmetry and tuning shift of the cervical vestibular evoked myogenic potential indicate saccular dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin. Neurophysiol.* 2022;134:43–49. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.12.003.

Информация о вкладе авторов

Гребенюк О.В. – формирование выборки пациентов, разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных результатов.

Светлик М.В. – разработка концепции статьи, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов.

Алифирова В.М., Демкин В.П. – разработка концепции исследования.

Акинина М.Д. – формирование базы данных пациентов, редактирование текста рукописи.

Мельничук С.В., Демкин О.В. – математическая обработка сигналов.

Руденко Т.В. – интерпретация полученных результатов, редактирование текста рукописи.

Смаглий Л.В. – интерпретация полученных результатов.

Вишневская Я.Б. – формирование базы данных пациентов.

Труханов А.Е. – проведение первичного осмотра пациентов, тестирование пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Гребенюк Олег Валерьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник, лаборатория моделирования физических процессов в биологии и медицине, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4740-0162>.

E-mail: oleg129129@mail.ru.

Светлик Михаил Васильевич, канд. биол. наук, доцент, кафедра физиологии человека и животных, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0990-2580>.

E-mail: mihasy@rambler.ru.

Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>.

E-mail: V_Alifirova@mail.ru.

Information on author contributions

Гребенюк О.В. – forming a sample of patients, developing the article concept, analyzing and interpreting of the results.

Светлик М.В. – development of the article concept, statistical data processing, analysis and interpretation of the results.

Алифирова В.М., Демкин В.П. – development of the study concept.

Акинина М.Д. – formation of a patient database, editing.

Мельничук С.В., Демкин О.В. – mathematical signal processing.

Руденко Т.В. – interpretation of the results obtained, editing.

Смаглий Л.В. – interpretation of the results obtained.

Вишневская Я.Б. – formation of a patient database.

Труханов А.Е. – conducting initial examination of patients, testing patients.

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

Information about the authors

Oleg V. Grebenuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk; Senior Research Scientist, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4740-0162>.

E-mail: oleg129129@mail.ru.

Mikhail V. Svetlik, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Senior Research Scientist, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-0990-2580>.

E-mail: mihasy@rambler.ru.

Valentina M. Alifirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>.

E-mail: V_Alifirova@mail.ru.

Демкин Владимир Петрович, д-р физ.-мат. наук, профессор, кафедра общей и экспериментальной физики, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2183-5811>.

E-mail: demkin@ido.tsu.ru.

Акинина Мария Дмитриевна, аспирант, старший научный сотрудник, лаборатория моделирования физических процессов в биологии и медицине, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6149-4612>.

E-mail: maak1993@yandex.ru.

Мельничук Сергей Васильевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра общей и экспериментальной физики, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0431-1554>.

E-mail: osbereg@yandex.ru.

Руденко Татьяна Владимировна, канд. пед. наук, доцент, кафедра общей и экспериментальной физики, НИ ТГУ; доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4801-7026>.

E-mail: rudenko@ido.tsu.ru.

Смаглий Людмила Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник, лаборатория моделирования физических процессов в биологии и медицине, НИ ТГУ, Томск; руководитель отдела эпидемиологии радиогенной патологии, ФГБУН СБН Центр ФМБА России, Северск, <https://orcid.org/0000-0002-5263-027X>.

E-mail: lud.smagly@yandex.ru.

Демкин Олег Владимирович, заведующий лабораторией, кафедра общей и экспериментальной физики, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-7062-2871>.

E-mail: demkinoleg81@gmail.com.

Вишневская Яна Борисовна, заведующий отделением неврологии, ОГБУЗ «МСЧ № 2», Томск.

E-mail: yana1971vishnevskaya@gmail.com.

Труханов Антон Евгеньевич, врач невролог, ОГБУЗ «МСЧ № 2», Томск.

E-mail: anton.kot2020@yandex.ru.

☒ **Светлик Михаил Васильевич**, e-mail: mihavsv@rambler.ru.

Поступила 18.04.2024;
рецензия получена 30.09.2024;
принята к публикации 10.10.2024.

Vladimir P. Demkin, Dr. Sci. (Phis.-Mat.), Professor, Department of General and Experimental Physics, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2183-5811>.

E-mail: demkin@ido.tsu.ru.

Maria D. Akinina, Postgraduate Student, Senior Research Scientist, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6149-4612>.

E-mail: maak1993@yandex.ru.

Sergey V. Melnichuk, Cand. Sci. (Phis.-Mat.), Associate Professor, Department of General and Experimental Physics, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-0431-1554>.

E-mail: osbereg@yandex.ru.

Tatiana V. Rudenko, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of General and Experimental Physics, National Research Tomsk State University, Tomsk; Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4801-7026>.

E-mail: rudenko@ido.tsu.ru.

Lyudmila V. Smaglyi, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics Division, SSMU, Tomsk; Senior Research Scientist, National Research Tomsk State University, Tomsk; Head of the Epidemiology of Radiation Pathology Department, SBRC, Seversk, <https://orcid.org/0000-0002-5263-027X>.

E-mail: lud.smagly@yandex.ru.

Oleg V. Demkin, Head of the Laboratory, Department of General and Experimental Physics, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-7062-2871>.

E-mail: demkinoleg81@gmail.com.

Yana B. Vishnevskaya, Head of the Department of Neurology, Medical and sanitary unit № 2, Tomsk.

E-mail: yana1971vishnevskaya@gmail.com.

Anton E. Trukhanov, Neurologist, Medical and Sanitary Unit № 2, Tomsk.

E-mail: anton.kot2020@yandex.ru.

☒ **Mikhail V. Svetlik**, e-mail: mihavsv@rambler.ru.

Received 18.04.2024;
review received 30.09.2024;
accepted for publication 10.10.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-142-149>
УДК 616.12-008.46-002.2-079.3:575.174.015.3

Отдаленный прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма rs1143634 гена интерлейкина-1 β

Е.В. Хазова

Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казанский ГМУ Минздрава России),
420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

Аннотация

Течение и прогноз хронической сердечной недостаточности сопряжены с активацией воспалительных каскадов, выраженность которых имеет генетическую детерминированность.

Цель: анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на протяжении 5 лет в зависимости от полиморфизма rs1143634 гена интерлейкина-1 β .

Материал и методы. Изучены клинические признаки, проведено генотипирование по полиморфному локусу rs1143634 гена *IL-1 β* пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза ($n = 445$, средний возраст – $66,4 \pm 10,4$ года). Информация об исходах пациентов в течение 5 лет получена методом телефонного опроса по конечным точкам: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть. Смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события сформировали комбинированную конечную точку. Время до наступления события анализировали методом Каплана – Мейера; отношение рисков – регрессией Кокса. Статистическую обработку проводили в программах Jamovi, R 4.3.1.

Результаты и выводы. Встречаемость генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и группы генетического контроля не различалась и была соразмерна с теоретически ожидаемым равновесием Харди – Вайнберга. Носители ТТ генотипа характеризовались большим уровнем воспаления, развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ТТ генотипа риск смерти от всех причин был выше в 2,85 раза, достижения комбинированной конечной точки – в 3,3 раза, смертельного мозгового инсульта – в 17,1 раза в сравнении с СС генотипом, в 14,9 раза – в сравнении с СТ генотипом. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек ТТ генотипа риск смерти от мозгового инсульта был в 29,33 раза выше, чем у пациентов СС генотипа, в 29,12 раза – чем у пациентов СТ генотипа. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом частота госпитализаций по причине декомпенсации сердечной деятельности при ТТ генотипе была выше, чем при СС и СТ генотипах ($\chi^2 = 6,33$; $p = 0,042$).

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность; полиморфизм rs1143634 гена <i>IL-1β</i> ; прогноз; кардиоваскулярные осложнения.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 23.05.2023 г.), все пациенты добровольно подписали форму информированного согласия.
Для цитирования:	Хазова Е.В. Отдаленный прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма rs1143634 гена интерлейкина-1 β . <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):142–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-142-149 .

Хазова Елена Владимировна, e-mail: hazova_elena@mail.ru.

Long-term prognosis of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure depending on the rs1143634 polymorphism of the interleukin-1 β gene

Elena V. Khazova

Kazan State Medical University,
49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation

Abstract

The course and prognosis of chronic heart failure (CHF) are associated with the activation of inflammatory cascades, the severity of which is genetically determined.

Aim: To analyze adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure over 5 years depending on the rs1143634 polymorphism of the interleukin-1 β gene.

Material and Methods. Clinical signs were studied, genotyping was carried out at the polymorphic locus rs1143634 of the *IL-1 β* gene in patients with CHF of ischemic origin ($n = 445$, average age 66.4 ± 10.4 years). Information on patient outcomes over 5 years was obtained by telephone interview with endpoints: all-cause death, cardiovascular death, fatal and non-fatal cardiovascular events formed a composite endpoint. Time to event was analyzed using the Kaplan-Meier method; hazard ratio – Cox regression. Statistical processing was carried out in the Jamovi, R 4.3.1 programs.

Results and conclusions. The occurrence of genotypes of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 β* gene in patients with CHF and the genetic control group did not differ and was commensurate with the theoretically expected Hardy–Weinberg equilibrium. Carriers of the TT genotype were characterized by a high level of inflammation and the development of myocardial infarction at a young age. In patients with CHF of the TT genotype, the risk of death from all causes is 2.85 times higher, achieving the combined endpoint is 3.3 times higher, fatal cerebral stroke is 17.1 times higher compared to CC, 14.9 times higher than compared to ST genotype. In patients with CHF and chronic kidney disease of the TT genotype, the risk of death from cerebral stroke is 29.33 times higher than the CC genotype, and 29.12 times higher for the CT genotype. In patients with CHF in combination with diabetes mellitus, the frequency of hospitalizations due to cardiac decompensation in the TT genotype is higher than in the CC and CT genotypes ($\chi^2 = 6.33$, $p = 0.042$).

Keywords:	chronic heart failure; rs1143634 polymorphism of the IL-1 β gene; prognosis; cardiovascular complications.
Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical principles:	The scientific work was approved by the local ethics committee of the Kazan State Medical University (protocol No. 5 of May 23, 2023), all patients voluntarily signed an informed consent form.
For citation:	Khazova E.V. Long-term prognosis of chronic heart failure: the significance of the rs1143634 polymorphism of the interleukin-1 β gene. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):142–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-142-149 .

Введение

Генетические механизмы распространенных социально значимых многофакторных заболеваний с генетической предрасположенностью, к которым в том числе относится и хроническая сердечная недостаточность, подвергаются интенсивному изучению. В геномную сеть хронической сердечной недостаточности, согласно существующим представлениям об этиологии и патогенезе, включают гены-кандидаты, кодирующие белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, контролирующие липидный обмен, гены белков дисфункции эндотелия, коагуляции крови, фибринолиза, а также гены факторов роста и воспаления, участвующие в созревании и разрыве атеросклеротической бляшки в коронарных сосудах. Не вызывает сомнений участие провоспалительных цитокинов в патофизиологических механизмах кардиоваску-

лярного риска и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности [1, 2]. Интересен провоспалительный цитокин, интерлейкин-1 бета (*IL-1 β*), инициирующий множество биологических каскадов – важных компонентов воспалительной реакции, а также атерогенеза [3]. Вариабельность воспалительного ответа может иметь генетическую детерминированность.

Однонуклеотидный полиморфизм rs1143634 гена *IL-1 β* лоцируется в регионе 2q14.1 [4, 5] и заключается в замене в положении + 3954 цитозина на тимин, приводя к появлению низкочастотного аллеля T, ассоциированного с гиперпродукцией и повышением сывороточного уровня *IL-1 β* [6-8]. Минорный аллель T определяется у 24,8% популяции Европы [9]. Анализ публикаций позволяет судить о функциональной значимости аллеля T полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* в развитии атеросклероза коронарных артерий, ишемической болезни сердца [10–12].

Описана связь аллеля Т полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* с повышенным риском формирования артериальной гипертензии [13]. Противоположные данные приводятся в серии публикации в отношении риска развития хронической сердечной недостаточности, указывающие на больший риск при наличии аллеля С и генотипа СС полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* (ОШ = 3,798; ДИ: 1,060–13,607), тогда как аллель Т (ОШ = 0,53; ДИ: 0,360–0,780), генотипы СТ (ОШ = 0,453; ДИ: 0,275–0,746) и ТТ (ОШ = 0,263; ДИ: 0,073–0,943) идентифицированы как протективные факторы [14, 15]. Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о влиянии полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности.

Цель работы: анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на протяжении 5 лет в зависимости от полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*.

Материал и методы

Проведено клинико-генетическое исследование 445 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (235 мужчин и 210 женщин, средний возраст – 66,4 ± 10,4 года) и 118 пациентов группы генетического контроля. Все включенные в исследование пациенты были европеоидной расы, проживали в г. Казань, добровольно подписали форму информированного согласия. Проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 23.05.2023 г.). В исследование включались пациенты старше 18 лет с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, согласно Российскими рекомендациями по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности¹. Критериями невключения были инфаркт миокарда, коронарное вмешательство, мозговой инсульт, декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3 мес., предшествующих включению в исследование, гемодинамически значимые врожденные / приобретенные пороки сердца, наличие состояния с ожидаемой продолжительностью жизни менее одного год, беременность или лактация женщины, алкогольная / наркотическая зависимость, выраженные когнитивные расстройства.

Гематологическое (клиническое и биохимическое) исследование пациентов группы исследования проводилось в рамках рутинной клинической практики на базе Городской клинической больницы № 7 имени М.Н. Садыхова (г. Казань). Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида определялся в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600. Высокочувствительный С-реактивный белок определялся в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702. По уровню высокочувствительного С-реактивного белка ранжировался относительный воспалительный риск развития и прогрессирования кардиоваскулярных событий: низкий (высокочувствительный С-реактивный белок < 1 мг/л), средний (1– 3 мг/л) и высокий (> 3 мг/л) [17].

Толерантность к физической нагрузке определяли по данным теста 6-минутной ходьбы, оценивали параметры электрокардиограммы. Размеры камер сердца и сократительную функцию миокарда определяли при проведении трансторакальной эхокардиоскопии: при фракции выброса левого желудочка ≥ 50% диагностировали сердечную недостаточность с сохраненной (СНсФВ), при 40– 49% – с умеренно сниженной (СНусФВ), при < 40% – с низкой (СНнФВ) фракцией выброса². Препарат дезоксирибонуклеиновой кислоты из лимфоцитов венозной крови выделяли сорбентным методом согласно инструкции производителя «ДНК-Сорб-В» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Полимеразную цепную реакцию проводили в реальном времени по полиморфному локусу rs1143634 гена *IL-1β* в соответствии с инструкцией, прилагаемой к реагенту «ТестГен» (Ульяновск, Россия). Полиморфные сайты геномной ДНК генотипировали на амплификаторе CFX96 (БиоРад, США).

Информация об исходах пациентов в течение 5 лет получена посредством телефонного опроса по конечным точкам: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть. Смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события сформировали комбинированную конечную точку. При отсутствии событий в течение 5 лет констатировалась бессобытийная выживаемость.

Для анализа и визуализации первичных данных использовали лицензионные программы Jamovi (version 2.3.16) [Computer Software], R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Нормальность распределения количественных переменных проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка ($n \leq 50$) или критерия Колмогорова – Смирнова ($n > 50$). Непрерывные переменные при нормальном распределении указаны как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при отличном от нормального – медиана и межквартильный диапазон (Me [25; 75%]). Категориальные переменные приведены в виде абсолютного значения и процента. Межгрупповые различия количественных переменных оценивали тестом Стьюдента либо тестом Манна – Уитни, категориальных – критерием χ^2 Пирсона. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга определяли с помощью теста Фишера в Excel. Выявляли ассоциации по отношению шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнительный анализ в отношении времени до наступления события проводили методом Каплана – Мейера и лог-рангового теста, для оценки отношения рисков (ОР) и соответствующих 95% ДИ – пропорциональных рисков Кокса. Значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех включенных в исследование пациентов хронической сердечной недостаточности предшествовала ишемическая болезнь сердца, в том числе у 82,3% пациентов в сочетании с артериальной гипертензией. Длительность хронической сердечной недостаточности составила 8 [5; 10] лет, уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида – 825 [338; 1209] пг/мл. Функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности определялся с учетом результатов теста 6-ми-

¹ Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.

² Там же.

нутной ходьбы: I ФК – 2,6%, II ФК – 34,3%, III ФК – 43,5%, IV ФК – 19,6% пациентов. В исследуемой когорте превалировала СНсФВ (67%); СНу/сФВ и СНнФВ были характерны для 19 и 14% пациентов соответственно.

До включения в исследование 45,1% пациентов перенесли инфаркт миокарда, 13,5% – коронарное вмешательство, 8,1% – мозговой инсульт. Факторы риска представлены отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям (37,3%), табакокурению (16,6%). Заболеваниями, сопутствующими хронической сердечной недостаточности, являлись:

- хроническая болезнь почек – 40%, (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКD-EPI $65,6 \pm 19,2$ мл/мин/1,73 м²; умеренное снижение СКФ (С3А) было у 45,8%, существенное снижение (С3Б) – у 20%, резкое снижение (С4) и терминальная хроническая болезнь почек (С5) – у 3 и 2,5% пациентов соответственно. На момент госпитализации ни один пациент не получал заместительной почечной терапии);

- фибрилляция предсердий – 26,7% (в том числе постоянная форма – у 53,5%, пароксизмальная – у 43,3%, персистирующая – у 3,2% пациентов);

- хроническая обструктивная болезнь легких – 22,8% (по степени обструкции легких пациенты с хронической сердечной недостаточностью представлены следующим образом: легкая степень тяжести – 33,8%, средняя степень – 36,4%, тяжелая степень – 29,9%),

- сахарный диабет – 21,8%.

На момент включения в исследование 19,1% пациентов сообщили, что не принимают медикаментозную терапию на постоянной основе. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента применяли 49,6% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 17,4%, β -адреноблокаторы – 48,7%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 13,9% пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Реже в структуре медикаментозной терапии присутствовали дезагреганты (35%), диуретики (34,6%), антагонисты кальция (22,7%), нитраты (15,7%), сердечные гликозиды (8,9%). На липид-снижающей терапии статинами не менее 1 года находились 28,8% пациентов.

Исследование частот встречаемости генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и группы генетического контроля не выявило различий: СС – 58,7 и 61%, СТ – 36,2 и 34,7%, ТТ – 5,2 и 4,2% ($\chi^2 = 0,304$; $p = 0,859$) и было соразмерно с теоретически ожидаемым равновесием Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,81$ и $\chi^2 = 0,07$; $p = 0,78$).

Сравнение распространенности факторов риска и клинических характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью СС, СТ и ТТ генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* не выявило различий, за исключением дебюта инфаркта миокарда в молодом возрасте у пациентов с ТТ генотипом в сравнении с СТ генотипом ($53,1 \pm 13,9$ и $64,0 \pm 11,0$ года, $p = 0,044$). Лабораторные параметры не отличались вариабельностью за исключением меньшего уровня гемоглобина у носителей ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* ($124 \pm 21,7$ г/л) в сравнении с СС ($137 \pm 19,5$ г/л; $p = 0,006$) и СТ генотипами ($137 \pm 20,8$ г/л; $p = 0,009$).

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка составил у пациентов СС генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* $2,65 [1,2; 6,7]$ мг/л, СТ – $3,37 [1,74;$

$6,43]$ мг/л, ТТ – $5,54 [3,32; 9,29]$ мг/л. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов ТТ генотипа уровень высокочувствительного С-реактивного белка превышал 3 мг/л. Доля лиц с высоким относительным воспалительным риском была меньше при СТ генотипе (53,4%), СС генотипе полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* (44,6%) ($\chi^2 = 11,7$; $p = 0,019$). Уровень α_2 -глобулина носителей ТТ генотипа ($3,75 \pm 0,65$ мг/л) превышал таковой, характерный для СС ($3,15 \pm 0,63$ мг/л; $p = 0,006$) и СТ генотипов ($3,24 \pm 0,71$ мг/л; $p = 0,027$).

Структура и функция сердца не различались у пациентов с хронической сердечной недостаточностью СС, СТ и ТТ генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* .

С целью выявления возможной ассоциации полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* с течением хронической сердечной недостаточности собрана информация о событиях в течение 5 лет с момента включения. Сведения о достижении конечных точек были получены от 313 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В течение 5 лет умерли от любой причины 28,1%, несмертельное событие перенесли 25,6% пациентов, комбинированная конечная точка зарегистрирована у 47,6% пациентов. Ведущей причиной смерти была декомпенсация сердечной недостаточности (67%), с равной частотой – мозговой инсульт и инфаркт миокарда (9%), тромбозы (2,3%). Среди внесердечных причин смерти были онкологические заболевания (8%) и другие причины, в том числе инфекция COVID-19 (4,5%).

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* включенных в исследование пациентов и когорты с известным прогнозом в течение 5 лет не различалось (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в начале исследования и через 5 лет наблюдения

Table 1. Frequency of occurrence of alleles and genotypes of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 β* gene in patients with chronic heart failure at the beginning of the study and after 5 years of follow-up

Ген	Генотип	Исходно		Через 5 лет		χ^2	p
		n	%	n	%		
<i>IL-1β</i> rs1143634 С/Т	СС	261	58,7	164	60,1	0,31	0,85
	СТ	161	36,2	97	35,5		
	ТТ	23	5,2	12	4,4		
	С	683	76,7	425	78	0,27	0,59
	Т	207	23,3	121	22		

У пациентов, достигших комбинированной конечной точки, генотип ТТ полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* встречался чаще в сравнении с пациентами с благоприятным течением заболевания (83,3 и 16,7% соответственно, $\chi^2 = 6,02$; $p = 0,027$), таблица 2.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* риск смерти от всех причин в течение 5 лет составил (ОР = 2,85; 95% ДИ: 1,2– 6,76; $p = 0,018$), риск достижения комбинированной конечной точки – (ОР = 3,3; 95% ДИ: 1,62–6,71; $p < 0,001$). Риск смертельного исхода по причине мозгового инсульта у носителей ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* был выше в 17,11 раза в сравнении с СС генотипом (ОШ = 17,11; 95% ДИ: 2,619–112,7; $p = 0,008$) и в 14,99 раза в сравнении с СТ генотипом (ОШ = 14,99; 95% ДИ: 1,999–140; $p = 0,018$), таблица 3.

Таблица 2. Распределение частот встречаемости генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различным прогнозом в течение 5 лет

Table 2. Distribution of genotypes of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1β* gene in patients with CHF with different prognosis over 5 years

Генотип	ККТ+		ККТ-		χ^2	<i>p</i>	Смерть+		Смерть–		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
СС	76	46,3	88	55,7	0,92	0,33	45	27,4	119	72,6	0,032	0,857
СТ	47	48,5	50	51,5	0,004	0,95	25	25,8	72	74,2	0,32	0,572
ТТ	10	83,3	2	16,7	6,02	0,027	6	50	6	50	3,06	0,079

Примечание: ККТ – комбинированная конечная точка.

Таблица 3. Достижение конечных точек пациентами с хронической сердечной недостаточностью в течение 5 лет с учетом полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*

Table 3. Achievement of end points by patients with CHF over 5 years, taking into account the rs1143634 polymorphism of the *IL-1β* gene

Конечные точки	Генотип <i>IL-1β</i>						<i>p</i>
	СС, <i>n</i> = 164		СТ, <i>n</i> = 97		ТТ, <i>n</i> = 12		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Смертность от всех причин:	45	27,4	25	25,8	6	50	0,207
Сердечно-сосудистая смертность, в т. ч. от:							
– декомпенсации хронической сердечной недостаточности	32	19,5	15	15,5	2	16,7	0,7
– инфаркта миокарда	2	1,2	2	2,1	0	–	0,95
– мозгового инсульта	3	1,8	2	2,1	3	25	0,00002
Несмертельные события, всего	45	27,4	31	32	5	41,7	0,48
Несмертельные сердечно-сосудистые события:							
– инфаркт миокарда	7	4,3	7	7,2	0	–	0,31
– мозговой инсульт	2	1,2	3	3,1	0	–	0,53
– коронарное вмешательство	6	3,7	2	2,1	1	8,3	0,475
– госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности	17	10,4	12	12,4	4	33,3	0,06
– Комбинированная конечная точка	76	46,3	47	48,5	10	83,3	0,047

Проведена визуализация достижения в течение 5 лет комбинированной конечной точки пациентами с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* (рис. 1).

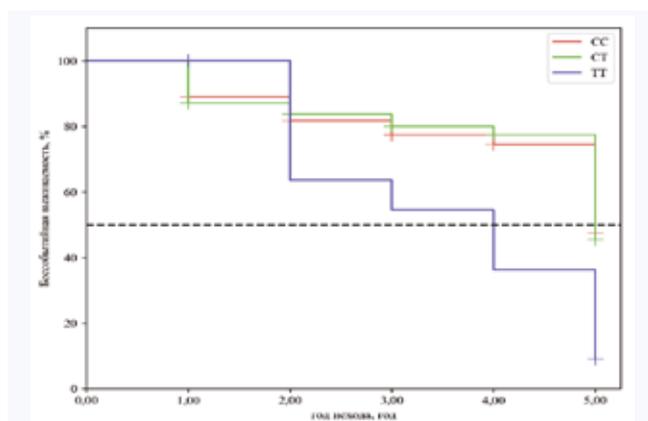


Рис. 1. Кривая достижения комбинированной конечной точки в зависимости от генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*

Fig. 1. Curve of achievement of the combined endpoint depending on the genotype of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1β* gene

Бессобытийная выживаемость (недостижение комбинированной конечной точки) наблюдалась достоверно чаще у пациентов СС и СТ генотипов, чем у носителей ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* ($p_{\log\text{-rank}} = 0,024$).

Учитывая возможные межгенные и генно-средовые взаимодействия, проявляющиеся в контексте коморбид-

ности, проведен субанализ распределения генотипов и исходов пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с сопутствующими хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом в течение 5 лет.

Распределение генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и в группе генетического контроля не различалось при наличии хронической болезни почек (СС – 57,8 и 61%, СТ – 36,4 и 34,7%, ТТ – 5,9 и 4,2%, $\chi^2 = 0,55$; $p = 0,75$); хронической обструктивной болезнью легких (СС – 57 и 61%, СТ – 38,7 и 34,7%, ТТ – 4,3 и 4,2%, $\chi^2 = 0,36$; $p = 0,83$); сахарного диабета (СС – 54,1 и 61%, СТ – 41,8 и 34,7%, ТТ – 4,1 и 4,2%, $\chi^2 = 1,16$; $p = 0,56$).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек сохранялась тенденция к большей частоте смертельного исхода у носителей ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* (табл. 4). Смертельный мозговой инсульт регистрировался у каждого второго пациента с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*, превышая таковой СС генотип (50 и 2,8%, $\chi^2 = 16,47$; ОШ = 29,33; 95% ДИ: 1,48–642,6; $p = 0,025$) и СТ генотип (50 и 2,6%, $\chi^2 = 11,95$; ОШ = 29,12; 95% ДИ: 1,13–2235; $p = 0,04$).

Частота достижения конечных точек в течение 5 лет с учетом генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* значимо не различалась у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких.

Таблица 4. Достижение конечных точек пациентами с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек в течение 5 лет с учетом полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* **Table 4.** Achievement of end points by patients with CHF and chronic kidney disease over 5 years, taking into account the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 β* gene

Конечные точки	Генотип <i>IL-1β</i>						<i>p</i>
	СС, <i>n</i> = 71		СТ, <i>n</i> = 38		ТТ, <i>n</i> = 4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Смертность от всех причин:	19	26,8	8	21,1	3	75	0,067
Сердечно-сосудистая смертность, в т. ч. от:	18	25,4	7	18,4	2	50	0,332
– декомпенсации хронической сердечной недостаточности	15	21,1	4	10,5	0	–	0,258
– мозгового инсульта	2	2,8	1	2,6	2	50	0,00004
Несмертельные события, всего	24	33,8	11	28,9	0	0	0,605
Несмертельные сердечно-сосудистые события, в т. ч.:	18	25,4	8	21,1	0	0	0,615
– инфаркт миокарда	4	5,6	3	7,9	–	–	0,646
– коронарное вмешательство	5	7	1	2,6	–	–	0,63
– госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности	9	12,6	3	7,9	–	–	0,678
Комбинированная конечная точка	36	50,7	15	39,5	2	50	0,53

В течение 5 летнего наблюдения все пациенты с хронической сердечной недостаточностью ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* в сочетании с сахарным диабетом были госпитализированы по причине декомпенсации сердечной деятельности, что превышало частоту госпитализаций пациентов СС и СТ генотипов (15,6 и 10,3%, $\chi^2 = 6,33$; $p = 0,042$).

Следующим этапом работы было оценить закономерности достижения конечных точек пациентами с сердечной недостаточностью при сопутствующих неинфекционных заболеваниях в зависимости от диапазона величин фракции выброса левого желудочка. Пациенты с СНсФВ ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* при наличии хронической болезни почек чаще достигали конечной точки смерть от всех причин (75% vs. СС: 20%, vs. СТ: 22,2%, $p = 0,043$); при наличии хронической обструктивной болезни легких – кардиоваскулярной смерти (100% vs. СС: 42,9% и vs. СТ: 21,4%, $p = 0,037$). При СНсФВ в сочетании с сахарным диабетом различий в достижении конечных точек с позиции полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* не наблюдалось.

Исходы пациентов с СНу/сФВ и СНнФВ при наличии хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета значимо не различались в изучаемых генотипах полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* .

Обсуждение

Генетические исследования интегрируют концепции молекулярной генетики для познания этиологии, патогенетических механизмов клинического многообразия сердечно-сосудистых заболеваний. Однако на современном этапе развития кардиологии остается разрыв между научными достижениями в области молекулярной биологии и генетики с реальной клинической практикой. В то же время большинство исследователей считают целесообразным изучение генетического фона в комплексе с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, влияющими на клиническое течение и исход заболевания. Перспективность генотипирования обусловлена возможностью идентификации групп генетического риска до появления клинических проявлений, а также прогнозирования осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, персонализированного подхода к модификации образа жизни и фармакотерапии.

Проведенное исследование свидетельствует о функциональной значимости аллеля Т полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* в прогнозировании исходов в течение 5 лет пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Встречаемость генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе при наличии хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, и группы генетического контроля значимо не различалась. В то же время в единственной работе по изучению данного полиморфизма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью сообщается, что аллель С и генотип СС полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* признаются факторами генетического риска развития хронической сердечной недостаточности (ОШ = 3,79; 95% ДИ: 1,06–13,61; $\chi^2 = 4,72$; $p = 0,03$) [14, 15].

U. Zeybek и соавт. (2011), сообщают о повышенном риске инфаркта миокарда в турецкой популяции при наличии аллеля Т полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* ($\chi^2 = 4,63$; $p = 0,03$) и о протективном эффекте в отношении инфаркта миокарда при носительстве СС генотипа ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,046$) [17]. В настоящей работе не было выявлено ассоциации с большим риском развития инфаркта миокарда, однако определен меньший возраст дебюта инфаркта миокарда у пациентов ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* в сравнении с СТ генотипом. В то же время A. Coker и соавт. (2011) не подтвердили ассоциации полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* с риском инфаркта миокарда ($p = 0,442$), а также с возрастом дебюта инфаркта миокарда (< 40 или > 40 лет) ($p = 0,978$) в турецкой популяции [18].

Выявлены существенные градиенты в достижении в течение 5 лет конечных точек пациентами с хронической сердечной недостаточностью ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* , что свидетельствует о большем риске смерти от всех причин (ОР = 2,85; 95% ДИ: 1,2–6,76; $p = 0,018$) и риске достижения комбинированной конечной точки – (ОР = 3,3; 95% ДИ: 1,62–6,71; $p < 0,001$). Смерть по причине мозгового инсульта чаще фиксировалась у носителей ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* в сравнении с СС (25 и 1,8%, $\chi^2 = 18,23$; ОШ = 17,11; 95% ДИ: 2,62–112,7; $p = 0,008$) и СТ генотипом (25 и 2,1%, $\chi^2 = 12,84$; ОШ = 14,99; 95% ДИ: 1,99–140; $p = 0,018$).

Результаты настоящей работы не согласуются с данными ранее проведенных исследований, где факторами неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности были аллель С и генотип СС полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* (ОШ = 4,35; 95% ДИ: 2,22–8,49; $\chi^2 = 20,68$; $p = 5,42 \times 10^{-6}$ и ОШ = 11,83; 95% ДИ: 1,62–25,52; $\chi^2 = 5,02$; $p = 0,025$), тогда как аллель Т (ОШ = 0,23; 95% ДИ: 0,12–0,45; $\chi^2 = 20,68$; $p = 5,421 \times 10^{-6}$), СТ и ТТ генотипы (ОШ = 0,19; 95% ДИ: 0,09–0,41; $\chi^2 = 20,29$; $p = 6,65 \times 10^{-6}$ и ОШ = 0,09; 95% ДИ: 0,004–1,61; $\chi^2 = 5,02$; $p = 0,025$) являются протективными факторами [14, 15].

К предполагаемым причинам несогласованности полученных ассоциаций полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* с исходами пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ранее опубликованными работами можно отнести гетерогенность исследуемых популяций по этническим, половозрастным признакам, а также меньшую длительность наблюдения (12 мес.). Так, выборка сравнимого исследования состояла из 165 пациентов, 121 из которых мужчины в возрасте $56,7 \pm 5,3$ года. Наблюдаемая в настоящем исследовании ассоциация аллеля Т с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности обусловлена большей генетически детерминированной выраженностью воспаления (по уровню высокочувствительного С-реактивного белка).

Приоритетным направлением дальнейших исследований можно считать изучение остаточного воспалительного и липидного риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза для оптимизации терапевтических тактик. Кроме того, учитывая мультифакторность хронической сердечной недостаточности, предполагающую тесное переплетение генетического профиля пациента и глубоких функциональных и структурных изменений организма вследствие внешних факторов, можно предположить разнонаправленность протекции в зависимости от средовых факторов, форми-

руя реальный облик пациента с хронической сердечной недостаточностью.

Выводы

1. Носители ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* характеризовались большим уровнем воспаления, развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте.
2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* риск смерти от всех причин выше в 2,85 раза (ОР = 2,85; 95% ДИ: 1,2–6,76), достижения комбинированной конечной точки – в 3,3 раза (ОР = 3,3; 95% ДИ: 1,62–6,71), смертельного мозгового инсульта (vs. СС, ОШ = 17,11; 95% ДИ: 2,62–112,7 и vs. СТ, ОШ = 14,99; 95% ДИ: 1,99–140).
3. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* риск смерти от мозгового инсульта выше в 29,33 раза, чем при СС (ОШ = 29,33; 95% ДИ: 1,48–642,6), в 29,12 раза чем при СТ генотипе (ОШ = 29,12; 95% ДИ: 1,13–2235).
4. Частота достижения конечных точек в течение 5 лет с учетом генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* не различалась у пациентов при хронической сердечной недостаточности в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких.
5. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом частота госпитализаций по причине декомпенсации сердечной деятельности выше при ТТ генотипе полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*, чем при СС и СТ генотипах ($\chi^2 = 6,33$; $p = 0,042$).
6. Пациенты с СНсФВ ТТ генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* при наличии хронической болезни почек чаще достигали конечной точки смерти от всех причин при (vs. СС и СТ, $p = 0,043$); при наличии хронической обструктивной болезни легких – кардиоваскулярной смерти при (vs. СС и СТ, $p = 0,037$).

Литература / References

1. Yndestad A., Damas J.K., Oie E., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(3):236–241. DOI: 10.1007/bf02938356.
2. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрацилин-индуцированной сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(2):66–74. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74.
3. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., Berezikova E.N., Grakova E.V., Neupokoeva M.N. et al. The role of proinflammatory cytokines in the development of anthracycline-induced heart failure. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(2):66–74. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74.
4. Fang Y., Xie H., Lin Z. Association between IL-1β+3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11645. DOI: 10.1097/MD.00000000000011645.
5. Tabata N., Sueta D., Akasaka T., Arima Y., Sakamoto E., Yamamoto E. et al. Helicobacter pylori seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphism is significantly associated with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166240. DOI: 10.1371/journal.pone.0166240.
6. Chen Q., Wang W., Huang Zh., Huang D.L., Li T., Wang F. et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case control study. *The Anatolian Journal of Cardiology.* 2018;19(4):249–258. DOI:10.14744/anatoljcardiol.2018.35002.
7. Serafin M., Kalinka J. The role of chosen polymorphism of genes coding cytokines IL-1β, IL1ra, IL6 and TNFalpha in the pathogenesis of the preterm delivery. *Ginekol i Poloznictwo.* 2014;33(3):9–23.
7. Pociot F., Molvig J., Wogensen L., Worsaae H., Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992;22:396–402. DOI: 10.1111/j.1365-2362.
8. Latkovskis G., Licis N., Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Immunogenet.* 2004;31(5):207–213. DOI: 10.1111/j.1365-2370.2004.00476.x.
9. rs1143634. Ensembl is a genome browser. URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:112832313-112833313;v=rs1143634;vdb=variation;vf=182624122 (08.10.2024).
10. Fadl M.A., Noor Algalil S.S. IL1 □ exon5 3954 C/T Polymorphism: A potential genetic risk factor of heart diseases' predisposition in Sudanese patients. *Sudan Journal of Medical Sciences.* 2020;15(4):399–407. DOI: 10.18502/sjms.v15i4.8162.
11. Pan Q., Hui D., Hu C. A variant of IL1B is associated with the risk and blood lipid levels of myocardial infarction in Eastern Chinese individuals. *Immunol. Invest.* 2022;51(5):1162–1169. DOI: 10.1080/08820139.2021.1914081.
12. Захарьян Е.А., Грицкевич О.Ю. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL1β*, *EDN1* и *NOS3* на индивидуальный генетический профиль пациентов с ишемической болезнью сердца в Республике Крым. *Вестник современной клинической медицины.* 2023;16(6):31–36. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).31–36.
13. Zakharyan E.A., Gritskevich O.Yu. The influence of single nucleotide polymorphisms of the IL1β, EDN1 and NOS3 genes on the individual genetic profile of patients with coronary heart disease in the Republic of Crimea. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2023;16(6):31–36. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).31–36.
13. Толчиева Л.В., Курбатова И.В., Малышева И.Е., Корнева В.А., Толчиева А.В. Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продук-

цию IL-1β, и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):53–70.

Topchieva L.V., Kurbatova I.V., Malysheva I.E., Korneva V.A., Topchieva A.V. Allelic polymorphism of genes involved in IL-1β production and predisposition of people to the development of arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):53–70. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4.

14. Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф., Яковлев А.В., Филипенко М.Л., Воронина Е.П., Березикова Е.Н. и др. Полиморфизм генов интерлейкина-1β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность*. 2008;9(2):60–63. Mayanskaya S.D., Yakovleva N.F., Yakovlev A.V., Filipenko M.L., Voronina E.P., Berezikova E.N., et al. Polymorphism of interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist genes in patients with chronic heart failure. *Journal of heart failure*. 2008;9(2):60–63. (In Russ.).
15. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф., Торим Ю.Ю., Кистенева И.В. и др. Клинико-генетические детерминанты генов ФНО-ОС, ИЛ-1/3 И ИЛ-1РА в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2009;24(1):40–48. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N., Yakovleva N.F., Torim Yu.Yu., Kisteneva I.V. et al. Clinical and genetic determinants of the genes TNF-OS, IL-1/3 AND IL-1RA in the initiation and development of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2009;24(1):40–48. (In Russ.).
16. Kramer F., Voss S., Roessig L., Igl B.W., Butler J., Lam C.S.P. et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericigat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(9):1675–1683. DOI: 10.1002/ejhf.1787.
17. Zeybek U., Toptas B., Karaali Z.E., Kendir M., Cakmakoglu B. Effect of TNF-α and IL-1β genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol. Biol. Rep.* 2011;38(8):5453–5457. DOI: 10.1007/s11033-011-0701-x.
18. Coker A., Arman A., Soylu O., Tezel T., Yildirim A. Lack of association between IL-1 and IL-6 gene polymorphisms and myocardial infarction in Turkish population. *Int. J. Immunogenet.* 2011;38(3):2018. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2010.00988.x.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest: the author declares no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Информация об авторе

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, <http://orcid.org/0000-0001-8050-2892>.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

 **Хазова Елена Владимировна**, e-mail: hazova_elena@mail.ru.

Поступила 20.06.2024;
рецензия получена 12.09.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information about the author

Elena V. Khazova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after professor S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Kazan, <http://orcid.org/0000-0001-8050-2892>.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

 **Elena V. Khazova**, e-mail: hazova_elena@mail.ru.

Received 20.06.2024;
review received 12.09.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2393-11655-2024-838>
УДК 616.127-089.844-071:364-785

Оценка качества медицинской помощи и клинического прогноза у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, с учетом модифицируемых факторов риска: обоснование и дизайн исследования

Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России),
410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Аннотация

Введение. Ежегодно в России число лиц, перенесших кардиохирургические вмешательства, превышает 600 тыс. Среди них анемия встречается в 30–70% случаев, в 20–80% случаев отмечается когнитивная дисфункция. Анемия 4-кратно повышает риск летального исхода в течение года, 5-кратно – риск тромбоза стента, в 1,3 раза – риск рецидивов острого коронарного синдрома, в 2 раза – риск кровотечений, ухудшает качество жизни, когнитивный статус и комплаентность. Нерешенные проблемы управления медицинской помощью профильных пациентов связаны с недостаточным сопряжением компонентов клинического и социально-психологического взаимодействия с учетом модифицируемых факторов риска, нерациональным использованием распределяемых по квотному механизму ограниченных отраслевых ресурсов. Мы предполагаем, что пациентоцентричные цифровые системы способствуют улучшению качества жизни пациентов, оптимизации использования ресурсов здравоохранения.

Цель исследования: оценка параметров качества медицинской помощи и клинического прогноза у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, с учетом расширенного спектра модифицируемых факторов риска, включающего анемию, когнитивную дисфункцию и депрессию, с применением разработанной цифровой интеллектуальной системы (ЦИС) для сбора данных.

Материал и методы. Планируется проспективное когортное исследование 300 взрослых пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, на протяжении 12 мес., в 3 группах (в зависимости от согласия и технической возможности использования ими ЦИС: пациенты 1-й группы будут проходить опрос и когнитивно-поведенческие тренинги онлайн через ЦИС; пациенты 2-й группы – только опрос через ЦИС; пациенты 3-й группы не будут использовать ЦИС). Предусмотрено 2 очных визита к врачу (6 и 12 мес.), на которых будут оцениваться следующие группы конечных точек: клинические исходы; параметры качества медицинской помощи и реабилитации; показатели опыта, сообщаемого пациентами (PREM). Будут использованы валидированные и авторские самоопросники.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца; качество медицинской помощи; показатели опыта; сообщаемого пациентами; PREM; реваскуляризация миокарда; когнитивный статус; депрессия; качество жизни; кровотечения; анемия; цифровая информационная система.
Финансирование:	работа проводится в рамках выполнения государственного задания Минздрава России «Разработка экспертной системы искусственного интеллекта для персонализированной диагностики, коррекции когнитивных нарушений и прогнозирования исходов при хронической ишемической болезни сердца в зависимости от наличия анемического синдрома» (ЕГИСУ НИОКТР № 124020600005-4, ПТНИ 1023022700025-8 от 06.02.2024).
Для цитирования:	Калюта Т.Ю., Федонников А.С. Оценка качества медицинской помощи и клинического прогноза у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, с учетом модифицируемых факторов риска: обоснование и дизайн исследования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):150–161. https://doi.org/10.29001/2393-11655-2024-838 .

Калюта Татьяна Юрьевна, e-mail: tatianakaluta@yandex.ru.

Clinical study protocol on assessment of quality of medical care and clinical prognosis in patients who underwent myocardial revascularization accounting modifiable risk factors

Tatyana Yu. Kalyuta, Alexander S. Fedonnikov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Every year in Russia, the number of people who have undergone cardiac surgery exceeds 600 thousand. Among them, anemia occurs in 30–70% of cases, and cognitive dysfunction is noted in 20–80% of cases. Anemia increases the risk of death 4-fold within a year, 5-fold the risk of stent thrombosis, 1.3-fold the risk of recurrence of acute coronary syndrome and 2-fold the risk of bleeding, worsens the quality of life, cognitive status and compliance. Unresolved problems of managing medical care for specialized patients are associated with insufficient coupling of components of clinical and socio-psychological interaction, taking into account modifiable risk factors, and irrational use of limited industry resources distributed according to the quota mechanism. Patient-centered digital systems contribute to improving the quality of life of patients, optimizing the use of healthcare resources.

Aim: To evaluate the parameters of the quality of medical care and clinical prognosis in patients who underwent myocardial revascularization, taking into account an expanded range of modifiable risk factors, including anemia, cognitive dysfunction and depression, using a developed digital intelligent data collection system.

Material and Methods. A prospective cohort study of 300 adult patients who underwent myocardial revascularization is planned for 12 months in 3 groups (depending on the consent and technical feasibility of using a digital information system (CIS): 1 group will undergo questionnaires and cognitive behavioral training online through CIS; 2 group will undergo only questionnaires through CIS; 3 group will not use CIS. There are 2 face-to-face visits to the doctor (6 and 12 months), at which the following groups of endpoints will be evaluated: clinical outcomes; parameters of the quality of medical care and rehabilitation; patient-reported experience indicator (PREM). Validated and authored self-questionnaires will be used.

Keywords:	coronary heart disease; quality of medical care; indicator of experience; reported by patients; PREM; myocardial revascularization; cognitive status; depression; quality of life; bleeding; anemia; digital information system.
Funding:	the work is carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation “Development of an expert artificial intelligence system for personalized diagnosis, correction of cognitive impairment and prediction of outcomes in chronic coronary heart disease depending on the presence of anemic syndrome” (EGISU R&D No. 124020600005-4, PTNI 1023022700025-8 dated 02/06/2024).
For citation:	Kalyuta T.Yu., Fedonnikov A.S. Clinical study protocol on assessment of quality of medical care and clinical prognosis in patients who underwent myocardial revascularization accounting modifiable risk factors. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):150–161. https://doi.org/10.29001/2393-11655-2024-838 .

Введение

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний нарастает на протяжении последних десятилетий. Сердечно-сосудистые заболевания составляют 2,8%, а железодефицитная анемия – 5,5% общего бремени регистрируемых болезней, патологических состояний и травм [1]. Ежегодно в России число лиц, перенесших кардиохирургические операции, превышает 600 тыс. Кроме факторов риска, традиционно таргетируемых в современной клинической практике (гипертензия, диабет, ожирение, гиперхолестеринемия, курение), часто встречаются и другие модифицируемые факторы риска: анемический синдром (30–70% случаев), когнитивная дисфункция (20–80% слу-

чаев) [2, 3]. Анемический синдром 4-кратно повышает риск смертельного исхода в течение года, 5-кратно – риск тромбоза стента, в 1,3 раза – риск рецидивов острого коронарного синдрома и в 2 раза – риск кровотечений, ухудшает качество жизни, когнитивный статус и комплаентность [2–7]. Таким образом, лица с анемией, перенесшие реваскуляризацию, формируют обширную группу пациентов самого высокого риска, который складывается в том числе из таких модифицируемых компонентов, как анемия, когнитивная дисфункция, депрессия. В этой группе лиц, имеющих дополнительные факторы риска, могут быть достигнуты максимальные медико-социальные бенефиты

при коррекции данных факторов. При этом в большинстве регионов системно не реализуется комплексный подход к медицинской помощи и реабилитации (МПИР) таких пациентов, и она фактически становится индивидуальной задачей пациента и его родственников.

Проблема управления МПИР пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, состоит в отсутствии общедоступных пациентоцентричных цифровых контуров, нацеленных на работу с разноплановыми модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска, включая когнитивную дисфункцию, депрессию и анемию. Нерешенные проблемы управления медицинской помощью связаны с неэффективным сопряжением клинического и социально-психологического взаимодействия участников процесса оказания медицинской помощи в сфере медико-социального сопровождения таких пациентов с учетом модифицируемых факторов риска, отсутствием непрерывного включения пациента в полноценную реализацию континуума здоровьесбережения на основе комплаентности рекомендаций врача, а также с нерациональным использованием дефицитных и распределяемых по квотному механизму ресурсов здравоохранения [8, 9].

Таким образом, исследование указанных проблем позволит внести вклад в повышение доступности и качества медицинской помощи указанной категории пациентов, снизив риск девальвации медико-социального результата реализуемых программ здравоохранения.

Цель исследования: оценка параметров качества медицинской помощи и клинического прогноза у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, с учетом модифицируемых факторов риска, с применением разработанной цифровой интеллектуальной системы для сбора данных и когнитивно-поведенческой коррекции и управления реабилитационным этапом.

Гипотеза: применение цифровой интеллектуальной системы (ЦИС) для сбора данных и когнитивно-поведенческой коррекции позволит реализовать преимущества персонализированного, непрерывного и пациентоцентричного управления реабилитационным этапом после кардиохирургических операций, позволит провести комплексную оценку качества медицинской помощи и клинического прогноза с учетом контроля модифицируемых факторов риска.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты, перенесшие реваскуляризацию миокарда (шунтирование или стентирование коронарных артерий) в течение 30 дней до момента включения в исследование, давшие информированное согласие на участие, не имеющие критериев невключения. К последним относятся органические психические расстройства в анамнезе, тяжелая деменция, онкологическое заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 мес., ВИЧ, острые инфекционные заболевания, перенесенные нарушения мозгового кровообращения с потерей способности к самообслуживанию, наличие терминальных проявлений печеночной или почечной недостаточности, невладевание русским языком или отказ от участия в исследовании на этапе прохождения процедуры и подписания информированного согласия.

Критерии исключения: желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине, выявление несоответствия пациента критериям включения при проверке данных перед статистической обработкой.

Дизайн и определение конечных точек исследования

Планируется проведение проспективного когортного исследования, включающего 300 взрослых пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, соответствующих критериям включения, не имеющих критериев невключения, распределенных при включении на 3 группы (рис. 1). Распределение по группам будет осуществлять врач-исследователь в зависимости наличия у пациента технической возможности использования ЦИС, что определяется наличием смартфона с возможностью установки на него сервиса Телеграм, через который реализуется функционал ЦИС, и от согласия пациента на использование сервиса ЦИС только для прохождения опросов (2-я группа, $n = 100$), либо на прохождения опросов, и когнитивно-поведенческих тренингов (1-я группа, $n = 100$).

Пациенту будет сообщено о возможных преимуществах использования когнитивно-поведенческих тренингов и получения через ЦИС информации о заболевании, а также об альтернативе участия в проекте в формате очных визитов к врачу через 6 и 12 мес. без использования ЦИС (3-я группа, $n = 100$). Для пациентов 3-й группы на очных визитах будут применяться бумажные версии опросников, которыми пациенты 1-й и 2-й групп будут пользоваться онлайн. Исходы будут оцениваться в следующих группах конечных точек: 1 – клинические исходы; 2 – параметры качества МПИР; 3 – показатели опыта, сообщаемого пациентами (англоязычный термин – patient reported experience measures, или PREM).

Вмешательство: 1-й группе пациентов будет предложено прохождения когнитивно-поведенческих тренингов, управляемых через ЦИС, онлайн. ЦИС реализуется через чат-бот Телеграм на протяжении 12 мес. после включения в исследование. Будет оцениваться процент пройденных тренингов и прогресс когнитивных функций по опросникам.

Для всех 3 групп запланировано 3 очных встречи с врачом по протоколу (визит 0 – включение, визит 6 мес., визит 12 мес.), с процедурами визита, входящими в стандарт первичного / повторного приема кардиолога, включая оценку нежелательных явлений, связанных со здоровьем. Дополнительно проводится оценка результатов онлайн / очно пройденных опросников.

Незапланированные визиты к врачу будут проводиться по телефону очно врачом-исследователем при получении алертов-триггеров от пациента либо по звонку пациента, который получит телефон врача-исследователя на визите 0. Будет учитываться число звонков пациентов врачу (незапланированных визитов) в каждой группе за 12 мес.

Оцениваемые параметры

Вышеописанные группы конечных точек (клинические исходы, параметры качества МПИР, PREM) будут оцениваться с применением опросников.

Валидированные самоопросники на русском языке:

1. Опросник по качеству жизни (EQ5D) [10].
2. Оценка индивидуальной потребности в социальных услугах – шкала Лоутона [11].
3. Индекс DASI (Индекс Активности Университета Дюка, Duke Activity Status Index – DASI) – методика для оценки функциональной способности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12].
4. Шкала Мориски – Грин для оценки комплаенса [13].

5. Опросник КОП-25, рекомендованный Российским научным медицинским обществом терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению [14].

6. Опросник «Мнение пациентов учреждений здравоохранения по вопросам доступности и качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи»¹.

7. Шкала ISTH для оценки признаков кровотечений².

8. Опросник Цунга для самодиагностики депрессии [15].

9. Опросник для самодиагностики когнитивного расстройства Макнера и Кана³.

10. Опросник «Шкала оценки усталости» (Fatigue Assessment Scale, FAS) [16].

Авторские опросники (автор-разработчик – Т.Ю. Калюта):

1. «КТБ» – «клиническое течение болезни», ежемесячное выявление клинических конечных точек с учетом вызовов скорой помощи, госпитализаций, развития инфарктов, инсультов, кровотечений, потери контроля над модифицируемыми факторами риска.

2. «ДВС» – выявление симптомов кровотечений (основан на классификации BLEEDSCORE) [17].

3. «АНЕМИЯ» – анализ информированности пациентов о наличии у них анемии и получении ими связанных с этим рекомендаций по обследованию и лечению при выписке из кардиохирургического отделения.

4. «ДААТ» – изучение приверженности антиагрегантной терапии.

«ИРЗ» – анализ использования ресурсов здравоохранения⁴.

Выбор валидированных опросников обусловлен целью исследования, профилем пациентов, возможностью цифровизации опроса, а также проведенной нами оценкой соотношения времени, затрачиваемого на прохождение опроса, возможностью его реального самозаполнения без пояснений врача, спецификой МПгР в Российской Федерации (мы отдавали предпочтение отечественным опросникам) и информативностью, отражающей все фокусные параметры Протокола (клинические исходы, качество МПгР, оценки пациента).

Применение авторских опросников связано с отсутствием валидированных опросников на русском языке, позволяющих оценить интересующие нас параметры.

Так, не существует валидированного русскоязычного опросника на распознавание развития конечных точек у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, включая признаки кровотечений, которые часто развиваются у пациентов на антиагрегантной / антикоагулянтной терапии. Имеющиеся опросники по оценке риска кровотечений учитывают факторы, предрасполагающие к их развитию, но не являются инструментами структурированной самодиагностики геморрагий [18]. Также не разработано опросников по оценке осведомленности пациентами о наличии у них анемического синдрома. Как показали наши предыдущие исследования, более 90% пациентов не получают информации о снижении у них уровня гемоглобина ниже нормы ВОЗ⁵ при выписке из кардиохирургического отделения, что приводит к отсутствию дополнительного обследования и лечения в этой ситуации [5].

Гипотеза: применение ЦИС позволит оптимизировать использование ресурсов здравоохранения по управлению когнитивной реабилитацией, приверженностью к медикаментозной и когнитивно-поведенческой терапии и физическим методам реабилитации, сформировать проактивное отношение пациентов к собственному здоровью, уменьшит нагрузку на использование ресурсов здравоохранения и позволит положительно влиять на модифицируемые риски неблагоприятных исходов после кардиохирургических операций.

Схема набора и наблюдения за пациентами представлена на рисунке 1.

Сбор данных и анализ конечных точек (табл. 1–4). Данные 1, 2, 3-й групп будут собираться с помощью опросов пациента на очных визитах к врачу-кардиологу (врач-исследователь) и для 1-й и 2-й групп – дополнительно с помощью ЦИС. Данные, собранные врачом, будут фиксироваться в первичной документации и переноситься в электронную регистрационную медицинскую карту (ИРК), с которой интегрирована ЦИС. ИРК является формализованной структурированной формой, разработанной авторами на основе стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца, стандарта санаторно-курортной помощи больным с ишемической болезнью сердца^{6, 7}.

¹ Рекомендуемый образец анкеты по социальному мониторингу и оценке доступности и качества медицинской помощи, получаемой в МО, работающих в системе ОМС (Приложение 2 к Методическим рекомендациям организации проведения социологического опроса (анкетирования) населения об удовлетворенности доступностью и качеством медицинской помощи при осуществлении обязательного медицинского страхования). Утверждены Приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 29 мая 2009 г. № 118. URL: https://chuvtfoms.ru/files/law/ffoms_prikaz_118.pdf (03.10.2024).

² Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы. Клинические рекомендации. Утверждены в качестве национальных рекомендаций на XIII Национальном конгрессе терапевтов в Москве 21 ноября 2018 г. URL: <https://kink.su/upload/Шкалы-и-алгоритмы-антиромботической-терапии.pdf> (03.10.2024).

³ Клинические рекомендации Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста (одобрены Минздравом России). Приложение Г1 – ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях. Приложение Г32. Опросник для самодиагностики когнитивного расстройства Макнера и Кана. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-kognitivnye-rasstrojstva-u-lits-pozhilogo/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g32/> (03.10.2024).

⁴ Приказ от 22 ноября 2004 г. № 221 «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным с ишемической болезнью сердца: стенокардией, хронической ИБС» Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=69578?> (04.09.2024).

⁵ World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2017:83. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067> (04.09.2024).

⁶ Приказ Минздрава России от 28.04.2021 N 410n «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». (Зарегистрировано в Минюсте России 24.05.2021 № 63596). URL: https://cgkb73.gosuslugi.ru/netcat_files/35/68/Prikaz_Minzdrava_Rossii_ot_28.04.2021_N_410n_Ob_uzverzhenii.pdf (04.09.2024).

⁷ Приказ от 22 ноября 2004 г. № 221 «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным с ишемической болезнью сердца: стенокардией, хронической ИБС». Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=69578> (04.09.2024).

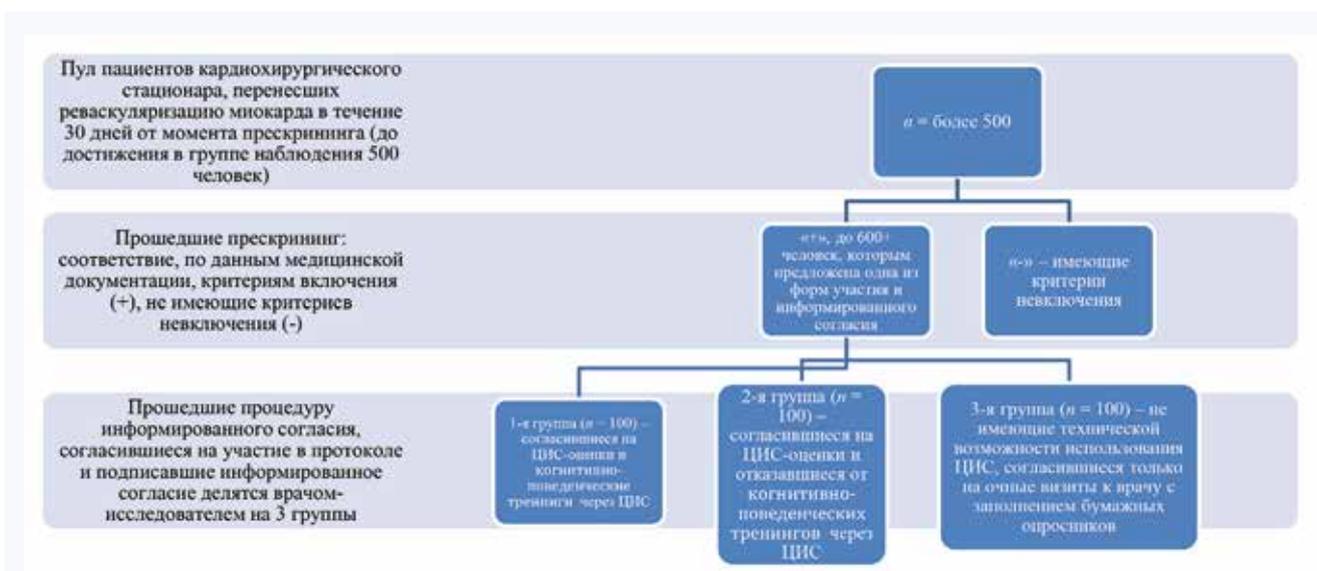


Рис. 1. Схема отбора и наблюдения пациентов в исследовании
Fig. 1. Scheme of selection and observation of patients in the study

Таблица 1. Описание процедур визитов пациентов 1, 2, 3-й групп с характеристикой применяемых опросников и интервенций
Table 1. Description of the procedures for patient visits in groups 1, 2, and 3 with a description of the questionnaires and interventions used

Аббревиатура названия опросника или процедура визита	Группы пациентов			Характеристика опросника					
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Источник опросника	Основная цель тестирования	Кол-во вопр-ров	Число вариантов ответа	Среднее время прохождение теста онлайн, мин	Среднее время прохождения распечатанного варианта теста, мин
КТБ	Ежемесячно	Ежемесячно	0, 6, 12	Авторский	Выявление 1 из 12 КТ	12	3 (Да/Нет/Затрудняюсь ответить)	1	2
ДВС	Ежемесячно	Ежемесячно	0, 6, 12	Авторский	Выявление признаков кровотечений 1 из 12 возможных локализаций	12	3 (Да/Нет/Затрудняюсь ответить)	1	2
ISTH	0, 12	0, 12	0	Рекомендован Всемирным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH)	Выявление врожденной склонности к гемorragиям как одного из факторов риска развития кровотечений на фоне ДААТ (да/нет)	14	5 (закрытый перечень, включающий выбор из 5 предложенных вариантов ответов)	3	5
ДЕПР	0, 1, 3, 6, 9, 12	0, 1, 3, 6, 9, 12	0, 6, 12	Опросник Цунга	Выявление и оценка уровня депрессии (5 градаций)	20	5 (выбор на соответствие утверждению никогда, иногда, часто, всегда)	4	6
КОГН	0, 1, 3, 6, 9, 12	0, 1, 3, 6, 9, 12	0, 6, 12	Опросник Макнера и Кана	Выявление когнитивного расстройства (отсутствует или предполагается)	24	5 (выбор на соответствие утверждению никогда, иногда, часто, всегда)	5	10
КАЧ	0, 6, 12	0, 6, 12	0, 6, 12	Опросник EQ5D (ВОЗ)	Оценка качества жизни	6	6 (5 вопросов – выбор из 3 закрытых вариантов ответа и 1 шкала-«градусник»)	3	5
АНЕМИЯ	0 и в случае госпитализаций	0 и в случае госпитализаций	0 и в случае госпитализаций	Авторский	Оценка информированности пациентов об анемии при выписке из кардиохирургического отделения	5	3 (Да/Нет/Затрудняюсь ответить)	1	2

Окончание табл. 1
End of table 1

Аббревиатура названия опросника или процедура визита	Группы пациентов			Характеристика опросника					
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Источник опросника	Основная цель тестирования	Кол-во вопро-сов	Число вариантов ответа	Среднее время прохождения теста онлайн, мин	Среднее время прохождения распечатанного варианта теста, мин
	Оценки в ЦИС, мес. от включения	Оценки в ЦИС, мес. от включения	Оценки очно, мес. от включения						
ФИЗ-АКТ	0, 6, 12	0, 6, 12	0, 6, 12	Индекс DASI (Индекс Активности Университета Дюка, Duke Activity Status Index – DASI)	Оценка функциональной способности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (отражает толерантность к физическим нагрузкам)	12	2 (Да/Нет)	3	5
КОП_25	0, 12	0, 12	0, 12	КОП-25 (рекомендован Российским научным медицинским обществом терапевтов)	Количественная оценка приверженности к лечению	25	Закрытый перечень, включающий 6 возможных простых вариантов ответа	–	–
КОМПЛ М-Г	Каждые 14 дней	Каждые 14 дней	0, 6, 12	Шкала Мориски – Грин	Оценка приверженности к приему рекомендованных медикаментов	4	4 (Да/Нет)	1	2
КОМПЛ ДАТТ	Каждую неделю	Каждую неделю	0, 6, 12	Авторский	Оценка регулярности приема лекарств из группы антиагрегантов и антикоагулянтов	2	2 (1 – регулярность приема, 3 варианта ответа, 2 – учет лекарств	5	5
УДОВЛ	0,12	0,12	0, 12	Опросник «Удовлетворенность населения медицинской помощью»	Оценка удовлетворенности населения медицинской помощью	21	15 вопросов, 3-6 вариантов ответа, 5 из них – в свободной форме	10	15
ВМП	0 и в случае госпитализаций	0 и в случае госпитализаций	0 и в случае госпитализаций	Оценка доступности и качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи	Оценка доступности и качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи	24	13 вопроса имеют от 3 до 10 закрытых вариантов ответа, 2 - подразумевают открытый ответ	20	25
ИРЗ	6,12	6,12	6,12	Авторский опросник	Учет выполненных пациенту лечебно-диагностических процедур и лекарственных назначений в течение 6 мес. до опроса, составленный на основе стандартов медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца	12	Закрытый перечень, включающий 3–6 возможных простых вариантов ответа	5	5
Осмотр врача	6, 12 и внеплановый визит	6, 12 и внеплановый визит	6, 12 и внеплановый визит	Авторский структурированный опрос пациента на визите	Основан на стандарте первичного и повторного приема врача-кардиолога	20	Вопросы подразумевают открытый ответ	Не применимо	Не применимо

Примечание: (сокращения к табл. 15): КТБ – клиническое течение болезни, ДВС – признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания; ISTH – International Society of Thrombosis and Hemostasis (Всемирное общество по тромбозу и гемостазу) и одноименный опросник ISTH; ДЕПР – депрессия (Шкала Цунга); КОГН – когнитивный тест Макнера и Кана; КАЧ – шкала оценки качества жизни; АНЕМИЯ – шкала оценки наличия анемии; ФИЗ-АКТ – шкала оценки физической активности; КОП-25 – Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению; КОМПЛ М-Г – оценка комплаенса по шкале Мориски – Грин; КОМПЛ ДАТТ – оценка комплаенса двойной антитромбоцитарной терапии и приему антикоагулянтов при наличии показаний; УДОВЛ – оценка удовлетворенности населения медицинской помощью; ВМП – оценки доступности и качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи; ИРЗ – оценка использования ресурсов здравоохранения.

Во время каждого визита будет зафиксирована проводимая медикаментозная терапия, любые неблагоприятные события со стороны состояния здоровья (нежелательные явления).

На визите 0 пациенту будет рекомендовано связаться с врачом-исследователем в случае возникновения неблагоприятных симптомов, связанных со здоровьем, по телефону либо через цифровую систему. В ЦИС настроена возможность получения алертов врачом или медицинским психологом по инициативе пациента, либо при появлении у пациента «симптомов тревоги» (триггеров). К таким триггерам отнесены: ответ «да» на один из вопросов опросника «КТБ», ответ «да» на один из вопросов опросника «ДВС», и выявление суммарно более чем 70 баллов при ответе на опросник по оценке депрессии Цунга (предусмотрен алерт врачу и медицинскому психологу и очный контакт с медицинским психологом). Максимальное число опросников пациент будет проходить трижды

за время исследования: на визите включения (день 0), на визите 6 мес. и на визите 12 мес. В дни этих визитов очное заполнение бумажных опросников в среднем займет у пациента 1,5 ч, онлайн-заполнение – около 1 ч. Поскольку для данного исследования нами выбраны самоопросники, то прохождение их на очных визитах у врача потребует минимального вовлечения клинициста в процесс. Будет затрачиваться порядка 20 мин на их обработку врачами-исследователями для пациентов 3-й группы после внесения данных в электронную историю болезни с функционалом автоматического подсчета результатов. Остальные процедуры визита будут соответствовать рутинной клинической практике (опрос, осмотр, сбор анамнеза и физикальное обследование в соответствии со стандартами медицинской помощи для лиц с ишемической болезнью сердца). Планируемая продолжительность участия каждого пациента в исследовании составит 336 ± 7 дней ($12 \pm 0,25$ мес., 48 ± 1 нед.).

Таблица 2. Оценки пациентов 1-й и 2-й групп в цифровой информационной системе за первые 6 месяцев с момента включения в исследование
Table 2. Assessments of patients of groups 1 and 2 in the digital information system for the first 6 months from the date of inclusion in the study

По горизонтали	№																									
	планового «визита»	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	Нед., от включения	0				1				2				3				4				5				6
	Мес., от включения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Процедура визита																										
КТБ	КТБ																									
ДВС	ДВС																									
ISTH	ISTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДЕПР (Д)	Д	-	-	-	Д	-	-	-	-	-	-	-	Д	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Д
КОГН (К)	К	-	-	-	К	-	-	-	-	-	-	-	-	К	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	К
КАЧ	КАЧ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КАЧ
АНЕМИЯ (А)	А																									
ФИЗ-АКТ (ФА)	ФА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ФА
КОП_25 (К25)	КОП_25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
КОМПЛ М-Г (М-Г)	М.-Г.	-	М-Г	-	М-Г	-	М-Г	-	М-Г	-	М-Г	-	М-Г	-	М-Г	-	М-Г	М-Г								
КОМПЛ ДААТ (*)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
УДОВЛ (У)	У	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ВМП	ВМП																									
ИРЗ		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ИРЗ
Осмотр врача (Dr)	Dr																									Dr

Примечание: При внеплановой госпитализации возможно использование опросников Анемия, ВМП и осмотры врача в любой день.. Под «визитом» понимается сбор данных в любом объеме – от прохождения 1 опросника, до прохождения нескольких опросников и осмотра врачом.

Таблица 3. Оценки пациентов 1-й и 2-й групп в цифровой информационной системе за 12 месяцев с момента включения в исследование
Table 3. Assessments of patients of groups 1 and 2 in the digital information system for 12 months from the date of inclusion in the study

По горизонтали	№																									
	планового «визита»	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	
	Нед., от включения				7				8				9				10				11				12	
	Мес., от включения	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	
По вертикали – Процедура визита																										
КТБ		-	-	-	КТБ																					
ДВС		-	-	-	ДВС																					
ISTH		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ISTH	

Окончание табл. 3
End of table 3

По горизонтали	№ плано- вого «визи- та»	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
	Нед., от включе- ния				7				8				9				10				11				12
	Мес., от включе- ния	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
ДЕПР(Д)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Д	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ДВС
КОГН (К)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	К	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	К
КАЧ		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КАЧ
АНЕМИЯ (А)																									
ФИЗ-АКТ (ФА)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ФА
КОП_25 (K25)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K25
КОМПЛ М-Г (М-Г)		-	М-Г	М-Г	-	М-Г	М-Г	-	М-Г	М-Г	-	М-Г	М-Г												
КОМПЛ ДААТ (*)		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
УДОВЛ (У)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	У
ВМП																									
ИРЗ		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ИРЗ
Осмотр врача (Dr)																									Dr

Примечание: При внеплановой госпитализации возможно использование опросников Анемия, ВМП и осмотры врача в любой день. Под «визитом» понимается сбор данных в любом объеме – от прохождения 1 опросника, до прохождения нескольких опросников и осмотра врачом.

Таблица 4. Оценки пациентов 3-й группы в цифровой информационной системе за 12 месяцев наблюдения

Table 4. Assessment of patients of the 3rd group in the digital information system for 12 months of observation

По горизонталю:	№ планового «визита»	1	2	3
	Нед., от включения	1	25	49
	Мес., от включения	0	6	12
По вертикали – процедура визита				
КТБ		КТБ	КТБ	КТБ
ДВС		ДВС	ДВС	ДВС
ISTH		ISTH		ISTH
ДЕПР (Д)		ДЕПР	ДЕПР	ДЕПР
КОГН (К)		КОГН	КОГН	КОГН
КАЧ		КАЧ	КАЧ	КАЧ
АНЕМИЯ (А)		АНЕМИЯ		
ФИЗ-АКТ (ФА)		ФИЗ-АКТ	ФИЗ-АКТ	ФИЗ-АКТ
КОП_25 (K25)		КОП_25		КОП_25
КОМПЛ М-Г (М-Г)		М-Г	М-Г	М-Г
КОМПЛ ДААТ (*)		*	*	*
УДОВЛ (У)		УДОВЛ		УДОВЛ
ВМП		ВМП		
ИРЗ			ИРЗ	ИРЗ
Осмотр врача (Dr)		Dr	Dr	Dr

Примечание: Цветовые обозначения сплошной линией на протяжении 12 мес. обозначают прохождение опросников и / или проведение осмотра врача в любой день при внеплановой госпитализации. Под «визитом» понимается сбор данных в любом объеме – от прохождения 1 опросника, до прохождения нескольких опросников и осмотра врачом.

Описание процедур визитов

Визит 0 (день 0) – очный прием врача-кардиолога (прескрининг и включение в исследование при подписании информированного согласия), распределение пациентов по группам, инструктаж по процедурам визи-

тов, прохождению опросников, прохождение опросников онлайн пациентами 1-й и 2-й групп, а пациентами 3-й группы – очно, выдача информационных материалов (информация об ишемической болезни сердца, информация о визитах, информационный лист участника исследования), рекомендации по терапии, инструкции по использованию ЦИС для пациентов 1-й и 2-й групп на протяжении всего исследования.

Визит – 6 мес. (день 168 ± 7 дней) – повторный очный прием врача-кардиолога, оценка нежелательных явлений, выдача бумажной версии опросников пациентам 3-й группы, анализ результатов опросников, выдача информационных материалов (информация об ишемической болезни сердца), рекомендации по терапии.

Визит – 12 мес. (день 336 ± 7 дней) – повторный очный прием врача-кардиолога (завершение участия в исследовании), оценка нежелательных явлений, выдача бумажной версии опросников пациентам 3-й группы, анализ результатов опросников, выдача информационных материалов (информация об ишемической болезни сердца), рекомендации по терапии.

Визиты онлайн-оценки – дополнительные визиты для пациентов 1-й и 2-й групп, согласившихся применять ЦИС для прохождения самооценки по ряду тестов, направленных на оценку клинических конечных точек; параметров использования ресурсов системы здравоохранения; восприятия пациентами медицинской помощи, а также социальной и психологической составляющей их состояния. Визиты онлайн – оценки для пациентов 1-й и 2-й групп, применяющих ЦИС, будут включать прохождение следующих онлайн-опросников: КТБ – 12 раз (ежемесячно), ДВС – 12 раз (ежемесячно), ISTH – 2 раза (при включении и на визите 12 мес.), ДЕПР – 6 раз (на визитах 0, 1, 3, 6, 9, 12 мес.), КОГН – 6 раз (на визитах 0, 1, 3, 6, 9, 12 мес.), КАЧ – 3 раза (на визитах 0, 6, 12 мес.), АНЕМИЯ –

на визитах 0 и на незапланированном (в случае госпитализаций), ФИЗ-АКТ – трижды (на визитах 0, 6, 12 мес.), КОП-25 – дважды (на визитах 0, 12 мес.), УДОВЛ – 2 раза (на визитах 0, 12 мес.), ВМП – на визитах 0 и на незапланированном (в случае госпитализаций), ИРЗ – трижды (на визитах 6, 12 мес.), КОМПЛ М-Г – каждые 2 нед., КОМПЛ

ДАТТ – каждую неделю. Всего будет проведено 24 оценки комплаенса по Мориски – Грин (каждые 2 нед.), 48 оценок приема антиагрегантной и антикоагулянтной терапии (табл. 5). Схема процедур визитов для пациентов 3-й группы, которые не будут использовать ЦИС, представлена в данной таблице (см. табл. 5).

Таблица 5. Схема процедур визитов для пациентов 3-й группы

Table 5. Visit procedure diagram for patients of group 3

Временные промежутки оценки, мес.	Опросники, краткое наименование	Календарь применения опросников на визитах			
		Визит 0 включение в исследование в течение 30 дней после кардиохирургических операций	24 нед. (6 мес.)	48 нед. (12 мес.)	Внеплановый визит
0, 6, 12	КТБ	КТБ	КТБ	КТБ	–
0, 6, 13	ДВС	ДВС	ДВС	ДВС	–
0, 12	ISTH	–	–	ISTH	–
0, 6, 12	ДЕПР	ДЕПР	ДЕПР	ДЕПР	–
0, 6, 12	КОГН	КОГН	КОГН	КОГН	–
0, 6, 12	СЛАБ FAS	СЛАБ FAS	СЛАБ FAS	СЛАБ FAS	–
0, 6, 12	КАЧ	КАЧ	КАЧ	КАЧ	–
0 и в случае госпитализаций	АНЕМИЯ	–	–	–	АНЕМИЯ
0, 6, 12	ФИЗ-АКТ	ФИЗ-АКТ	ФИЗ-АКТ	ФИЗ-АКТ	–
0, 6, 12	КОП_25	КОП_25	КОП_25	КОП-25	–
0, 6, 12	КОМПЛ М-Г	КОМПЛ М-Г	КОМПЛ М-Г	КОМПЛ	–
0, 6, 12	КОМПЛ ДАТТ	КОМПЛ ДАТТ	КОМПЛ ДАТТ	КОМПЛ ДАТТ	–
0, 12	УДОВЛ	УДОВЛ	–	УДОВЛ	–
0 и в случае госпитализаций	ВМП	ВМП	–	–	ВМП
6, 12	ИРЗ	–	ИРЗ	ИРЗ	–

Интервенционные процедуры, предусмотренные Протоколом: онлайн-тренинги, направленные на коррекцию когнитивных функций и физическую реабилитацию, а также информационная поддержка пациента. Применение данных процедур можно считать «интервенцией», т. к. они не входят в стандарт оказания медицинской помощи, и Протоколом предусмотрена оценка влияния их применения на клинические исходы и эффективность МПИР, что соответствует современным представлениям о терминологии, используемой в клинических исследованиях [19]. Информационная поддержка пациентов – тексты из разделов клинических рекомендаций «Информация для пациента»^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}. Онлайн-тренинги,

направленные на коррекцию когнитивных функций и физическую реабилитацию, включают разнообразные варианты таблиц Шульте⁸, а также физические упражнения, аналогичные методическим материалам, представленным социальным проектом «Помогите мне вернуться домой»⁹.

Статистический анализ

Расчет размера выборки: при уровне значимости 5% и мощности 80% (определяет коэффициент 15,68 в формуле) для доказательства влияния терапевтической стратегии на 30%-е ($\pm 5\%$, ст. откл.) снижение комбинированной конечной точки (ККТ), включающей неблагоприятные сер-

¹ Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/155_1 (04.10.2024).

² Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность».

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1 (04.10.2024).

³ Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3 (04.10.2024).

⁴ Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/157_4 (04.10.2024).

⁵ Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1 (04.10.2024).

⁶ Клинические рекомендации «Витамин В12 дефицитная анемия». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/536_2 (04.10.2024).

⁷ Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Приложение В. Информация для пациентов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/669_1 (04.10.2024).

⁸ Таблицы Шульте — таблицы со случайно расположенными объектами (обычно числами или буквами), служащие для проверки и развития быстроты нахождения этих объектов в определенном порядке. URL: <http://surl.li/vaubak> (04.10.2024).

⁹ Социальный проект «Помогите мне вернуться домой». Тренинги для развития когнитивных навыков. URL: https://xn--b1abecbplrgiehbhbcysmft4qpc.xn--p1ai/o-demencii/treningi_dlya_razvitiya_kognitivnykh_navykov/ (04.10.2024).

дечно-сосудистые события, включая смертельный исход за 1 год после кардиохирургических вмешательств, возникающие с частотой от $18,1 \pm 3\%$ (смерть) до $30 \pm 5\%$ (ККТ) (по данным литературы [24]), до $10 \pm 3\%$, получаем $p' = (p_1 + p_2) / 2 = (0,3 + 0,1) / 2 = 0,2$; и далее $N = 15,68 \times 0,2 \times (1 - 0,2) / (0,3 - 0,1) \times 2 = 50,17$ пациентов расчетно.

Таким образом, для статистического подтверждения значимости использования ЦИС в течение 12 мес. на ККТ на заданном уровне в каждую группу требуется набрать по 51 пациенту после аортокоронарного шунтирования / маммарокоронарного шунтирования / стентирования; всего для исследования необходимо 150 пациентов, разделенных на 3 группы. Целевой запланированный размер выборки составляет 300 пациентов с учетом выбытия из наблюдения, неполноты собираемых данных, исключения пациентов из анализа из-за несоответствия Протоколу или появления «потерянных для наблюдения» пациентов («исходы неизвестны») (согласно известной статистике, таких пациентов может быть до 30%).

Статистический анализ полученных данных будет выполняться с использованием пакета программ STATISTICA 10.0., IBM SPSS STATISTICS 21. Для описательной статистики нормального распределения количественных показателей будут использованы средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD), для отличного от нормального – медиана (Me), нижний и верхний квартили [Q_1 ; Q_3]. Количественные показатели будут оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнительного анализа количественных показателей в независимых группах пациентов будет использован критерий Манна – Уитни. При сравнении показателей до и после интервенции будет применен критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязей показателей будет использован непараметрический корреляционный анализ. Качественные данные будут представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Сравнительный анализ номинальных данных будет выполнен с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности будет меньше 5. Критический уровень значимости p для всех процедур анализа будет приниматься менее 0,05.

Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, планируется провести с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для последующего апостериорного сравнения будут использованы тесты Тьюки или Уэлча (в зависимости от степени равенства дисперсий). Для сравнения количественных показателей трех групп, распределение которого будет отличным от нормального, предполагается использование критерия Краскела – Уоллиса. Для сравнения категориальных переменных трех независимых групп будет применен критерий χ^2 Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий будет выполняться с помощью t -критерия Стьюдента, при неравных – с помощью t -критерия Уэлча.

Построение прогностических моделей, характеризующих влияние изучаемых показателей на исходы, будет выполнено на основе наиболее подходящих для полученных данных алгоритмов машинного обучения. На основании обобщенных данных будет создан заключительный отчет, в котором будут представлены результаты исследования и выводы.

Этические нормы

Данное исследование проводится в соответствии с описанным выше Протоколом, принципами Хельсинкской декларации, ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Клинические исследования, Конституцией Российской Федерации, Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Протокол исследования и информированное согласие пациентов на участие в исследовании одобрены комитетом по этике (протокол № 2 от 15.09.2023 г.).

Текущий статус исследования: в настоящее время ведется набор пациентов.

Заключение

Сбор данных с помощью цифровых систем с учетом закона о защите персональных данных позволяет собирать разноплановую информацию как о параметрах клинического течения заболевания, так и о качестве медицинской помощи в реальной клинической практике. Пациентоцентричные цифровые системы способствуют улучшению качества жизни пациентов, оптимизации использования ресурсов здравоохранения. Дистанцированность респондента от человека, проводящего оценку собранных данных, при использовании цифровых сервисов обратной связи, применение методов заслепления персональных данных о пациенте позволяют реализовать разноплановую оценку параметров клинического течения заболевания и оценить их зависимость от качества МПГР в течение 1 года после реваскуляризации миокарда. Анализ показателей востребованности ресурсов здравоохранения пациентами, подключенными к ЦИС, и сравнение их с наблюдениями в 3-й группе, приближенным к реальной клинической практике, позволит судить о возможностях применения ЦИС для повышения эффективности МПГР пациентам, перенесшим реваскуляризацию миокарда. Таким образом, исследование указанных проблем позволит внести вклад в повышение доступности и качества оказания медицинской помощи указанной категории пациентов, снизив риск девальвации медико-социального результата реализуемых программ здравоохранения.

Литература / References

1. Сайгигов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(3):286–299. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1324; Saygitov R.T., Chuloc A.A. Cardiovascular diseases in the context of Russia's long-term socio-economic development priorities. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):286–299. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1324.

2. LaPar D.J., Hawkins R.B., McMurry T.L., Isbell J.M., Rich J.B., Speir A.M. et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;156(1):66–74. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.109.
3. Williams M.L., He X., Rankin J.S., Slaughter M.S., Gammie J.S. Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a report from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;96(5):1628–1634. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.030

4. Davidsen L., Kragholm K.H., Aldahl M., Polcwiartek C., Torp-Pedersen C., Soegaard P. et al. Long-term impact of baseline anaemia on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention in stable angina. *Open Heart*. 2020;7(2):e001319. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001319.
5. Калюта Т.Ю., Глушакова В.Д., Глушаков И.А., Емельянова И.П., Посненкова О.М. Анемия и острые коронарные синдромы: эпидемиология, этиология, прогностическое значение и риски кровотечений. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(4):325–342. Kalyuta T.Yu., Glushakova V.D., Glushakov I. A., Emelyanova I.P., Posnenkova O.M. Anemia and acute coronary syndromes: Epidemiology, etiology, prognostic value and treatment. *Challenges in modern medicine*. 2022;45(4):325–342. (In Russ.). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-4-325-342.
6. Stucchi M., Cantoni S., Piccinelli E., Savonitto S., Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2018;14:109–118. DOI: 10.2147/VHRM.S140951.
7. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П., Балан В.Е., Баранов И.И., Власова Е.Е. и др. Резолюция экспертного совета "Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2700. Drapkina O.M., Martynov A.I., Baida A.P., Balan V.E., Baranov I.I., Vlasova E.E. et al. Resolution of the expert council "Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2700. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2700.
8. Федонников А.С., Андриянова Е.А. Риски доверия к институту медицины в условиях цифрового здравоохранения: теоретический анализ и практика управления. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):94–98. Fedonnikov A.S., Andriyanova E.A. Risks of trust in the institute of medicine in conditions of digital health: Theoretical analysis and management practice. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):94–98. (In Russ.). URL: https://ssmj.ru/system/files/archive/2020/2020_01_094-098.pdf (03.10.2024).
9. Гулиева И.Ф., Рюмина Е.В., Гулиев Я.И. Медицинские информационные системы: затраты и выгоды. *Врач и информационные технологии*. 2009;(3):4–16. Gulieva I.F., Ryumina E.V., Guliev Ya.I. Healthcare Information Systems: Costs and Benefits. *Vrach i informacionnye tekhnologii*. 2009;3:4–16. (In Russ.).
10. Александрова Е.А., Хабибуллина А.Р., Аистов А.В., Гарипова Ф.Г., Герри К.Д., Давитадзе А.П. и др. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(3):99–107. Aleksandrova E.A., Habibullina A.R., Aistov A.V., Garipova F.G., Gerri K.D., Davitadze A.P. et al. Rossijskie populyacionnye pokazateli kachestva zhizni, svyazannogo so zdorov'em, rasschitannye s ispol'zovaniem oprosnika EQ-5D-3L. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2020;40(3):99–107. (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20200314.
11. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179–186.
12. Wijesundera D.N., Pearse R.M., Shulman M.A., Abbott T.E.F., Torres E., Ambosta A. et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: An international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631–2640. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
13. Гаранин А.А., Рубаненко А.О., Трусов Ю.А. Разработка электронного помощника для удаленной оценки приверженности лечению пациентов с использованием шкалы Мориски – Грин. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;2:7–7. Garanin A.A., Rubanenko A.O., Trusov Yu.A. development of an electronic assistant for remote estimation of adherence to treatment with Morisky-Green questionnaire. *Modern problems of science and education*. 2024;2:7–7. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.33302.
14. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А., Виноградов О.И. и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. *Consilium-Medicum*. 2020;5:9–18. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P., Anisimov V.N., Vasil'eva I.A., Vinogradov O.I. et al. Upravlenie lecheniem na osnove priverzhenosti. Soglasitel'nyj dokument – Mezhdisciplinarnye rekomendacii RN-MOT, NOGR, NATG, ODN, GORAN, ROO, ROF. *Consilium-Medicum*. 2020;5:9–18. (In Russ.).
15. Zung W.W., Richards C.B., Short M.J. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Archives of general psychiatry*. 1965;13(6):508–515. DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01730060026004.
16. Бикбулатова Л. Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеев Л.П. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(1):37–42. Bikbulatova L.F., Kutlubayev M.A., Ahmadeev L.R. Fatigue assessment scale: translation into Russian, adaptation and assessment of psychometric properties among in-patients of neurology and general medicine wards. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2012;7(1):37–42. (In Russ.).
17. Козлова Т.В., Таратута Т.В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии Варфарином. *PMЖ*. 2008;(11):1532. Kozlova T.V., Taratuta T.V. Vozmozhnosti optimizacii antikoagulyantnoj terapii Varfarinom. *RMZh*. 2008;11:1532. (In Russ.). URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vozmoghnosti_optimizacii_antikoagulyantnoj_terapii_Varfarinom/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com (03.10.2024).
18. Uthoff H., Staub D., Socrate T., Meyerhans A., Bundi B., Schmid H.P. et al. PROCAM-, FRAMINGHAM-, SCORE- and SMART-risk score for predicting cardiovascular morbidity and mortality in patients with overt atherosclerosis. *VASA*. 2010;39(4):325–333. DOI: 10.1024/0301-1526/a000057.
19. Новодережкина Е.А., Гольдина Т.А. Исследования рутинной практики: проблемы терминологии и классификации. Медицинские технологии. *Оценка и выбор*. 2023;(1):50–62. DOI: 10.17116/medtech20234501150. Novoderezhkina E.A., Goldina T.A. Real world evidence studies: problems of terminology and classification. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(1):50–62. (In Russ.). DOI: 10.17116/medtech20234501150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация о вкладе авторов

Калюта Т.Ю. – анализ ранее проведенных в этой области исследований, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация ранее полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, статистическое обоснование размера выборки, окончательное утверждение рукописи для публикации, оформление и отправка рукописи.

Федонников А.С. – разработка концепции исследования, анализ и интерпретация ранее полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information about the contribution of the authors

Kalyuta T.Yu. – analysis of previously conducted research in this field, development of study concept and design, analysis and interpretation of previously obtained data, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content, statistical justification of the sample size, final approval for publication of the manuscript, manuscript registration and submission.

Fedonnikov A.S. – development of study concept, analysis and interpretation of previously obtained data, substantiation of the manuscript and verification of critically important intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Сведения об авторах

Калюта Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, директор научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, <http://orcid.org/0000-0003-3172-0804>.

E-mail: tianakaluta@yandex.ru.

Федонников Александр Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, проректор по научной работе, директор института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, <http://orcid.org/0000-0003-0344-4419>.

E-mail: fedonnikov@mail.ru.

 **Калюта Татьяна Юрьевна**, e-mail: tianakaluta@yandex.ru.

Поступила 05.09.2024;
рецензия получена 03.10.2024;
принята к публикации 10.10.2024.

Information about the authors

Tatyana Yu. Kalyuta, Cand. Sci. (Med.), Director of the Scientific and Educational Center for Clinical and Biomedical Research, Saratov State Medical University, Saratov, <https://orcid.org/0000-0003-3172-0804>.

E-mail: tianakaluta@yandex.ru.

Alexander S. Fedonnikov, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Public Health, Public Health and Humanitarian Problems of Medicine; Vice-Rector for Research, Saratov State Medical University, Saratov, <https://orcid.org/0000-0003-0344-4419>.

E-mail: fedonnikov@mail.ru.

 **Tatyana Yu. Kalyuta**, e-mail: tianakaluta@yandex.ru.

Received 05.09.2024;
review received 03.10.2024;
accepted for publication 10.10.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-162-170>
УДК 616.125.6-089.844-053.2:616.125.2-07

Left atrial shape and function after endovascular and surgery atrial septal defects correction in children

Alexander A. Sokolov, Viktor I. Varvarenko, Oleg A. Egunov, Andrey V. Smorgon

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

Abstract

Introduction. Atrial septal defects (ASD) are one of the most common congenital heart defects, accounting for about 10–15% of all congenital heart defects. Currently, endovascular treatments for ASD are considered the method of choice in most patients with secondary ASD. ASD occluders, after fixation on the atrial septum, close the shunt, eliminating the intercameral communication. However, these devices increase the stiffness of the septum, limit its mobility and presumably disrupt the mechanical function of the left atrium (LA).

Aim: To study the effect of surgical and endovascular correction on the size, shape and function of the left atrium and left ventricle in children.

Material and Methods. We retrospectively studied sequential echocardiograms of patients who underwent endovascular and surgical treatment of ASD in the period from 2006 to 2016 at the cardiology center in Tomsk, Russia. 756 patients with ASD were examined, 564 of them before and after endovascular closure and 192 after surgical correction. The duration of follow-up ranged from 1 day to 10 years, with an average of 3.6 years in the group receiving hardware treatment and 4.2 years in the group undergoing surgery. The control group consisted of 3393 healthy patients of the same age group. Echocardiographic images were obtained using an iE33 ultrasound scanner, Philips Ultrasound. Standard echo indicators of heart sizes and volumes were evaluated, including taking into account the body surface area and deviations of the studied parameters as a percentage of the predicted norm.

Results. 15 days after ASD closure, both groups showed a significant increase in the volume of the left ventricle and a decrease in the right chambers. During follow-up in the group receiving the devices, left atrial shape index (LASI) was significantly reduced, while in patients undergoing surgery, there was no significant increase in LASI. A change in the shape of the left atrium and a decrease in its volume were combined with a change in the effort in the left atrium (LAEF), determined by the Manning method.

Discussion. The study showed that both endovascular and surgical methods are effective in correcting ASD and lead to favorable results with respect to left atrial function. However, there is still uncertainty about the long-term effects after implanted devices used in endovascular procedures. Although these devices offer a minimally invasive solution, there is a problem associated with increased stiffness and limited mobility of the partition. Such changes can potentially alter the normal dynamics of atrial filling and contraction, affecting the overall function of the left atrium over time.

Conclusion. Endovascular correction of ASD in 35% of children was accompanied by a change in the shape of the left atrium a decrease in sphericity and an increase in ellipsoid. Changes in the shape of the left atrium persisted in 22% of patients after transcatheter correction in the long term. These changes were not accompanied by any disorders of contractility and volume of the heart chambers. In the group of children after surgical correction of ASD, the contractility and volume of the heart chambers did not significantly differ from those in the device group.

Keywords:	atrial septal defects (ASD); left atrium; right atrium; left atrial indexed volume; left atrial shape index; QP/QS.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	an informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Sokolov A.A., Varvarenko V.I., Egunov O.A., Smorgon A.V. Left atrial shape and function after endovascular and surgery atrial septal defects correction in children. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):162–170. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-162-170 .

✉ Сморгон Андрей Владимирович, sav@cardio-tomsk.ru.

Форма и функция левого предсердия после хирургической и эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей

А.А. Соколов, В.И. Варваренко, О.А. Егунов, А.В. Сморгон

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

Аннотация

Введение. Дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) являются одним из наиболее распространенных врожденных пороков сердца. На их долю приходится около 10–15% всех врожденных пороков сердца. В настоящее время эндоваскулярные методы лечения ДМПП считаются методом выбора у большинства пациентов с вторичным ДМПП. Оклюдеры ДМПП после фиксации на межпредсердной перегородке закрывают шунт, устраняя межкамерное сообщение. Однако эти устройства повышают жесткость перегородки, ограничивают ее подвижность и, предположительно, нарушают механическую функцию левого предсердия.

Цель: изучение влияния хирургической и эндоваскулярной коррекции на размер, форму и функцию левого предсердия и левого желудочка у детей.

Материал и методы. Ретроспективно изучили последовательные эхокардиограммы пациентов, прошедших эндоваскулярное и хирургическое лечение ДМПП в период с 2006 по 2016 гг. в НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск, Россия). Были обследованы 756 пациентов с ДМПП, из них 564 – до и после закрытия эндоваскулярным методом, 192 – после хирургической коррекции. Продолжительность наблюдения составляла от 1 дня до 10 лет, в среднем 3,6 года в группе, получавшей аппаратное лечение; 4,2 года – в группе, подвергшейся хирургическому вмешательству. В контрольную группу вошли 3 393 здоровых пациента той же возрастной группы. Эхокардиографические изображения были получены с использованием ультразвукового сканера iE33, Philips Ultrasound (Holland). Были оценены стандартные эхокардиографические показатели размеров и объемов камер, в том числе с учетом площади поверхности тела и отклонений исследуемых параметров в процентах от прогнозируемой нормы.

Результаты. Через 1–5 дней после закрытия ДМПП в обеих группах регистрировалось значительное увеличение объема левого желудочка и уменьшение правых камер. Во время наблюдения в группе с применением устройства индекс жесткости левого предсердия (LASI) был значительно снижен, в то время как у пациентов, перенесших операцию, существенного увеличения LASI не отмечалось. Изменение формы левого предсердия и уменьшение его объема сочеталось с изменением усилия в левом предсердии (LAEF), определяемого по методу Маннига.

Обсуждение. Исследование показало, что как эндоваскулярные, так и хирургические методы эффективны в отношении коррекции ДМПП. Они приводят к благоприятным результатам в отношении функции левого предсердия. Однако по-прежнему существует неясность касательно долгосрочных последствий применения имплантированных устройств, используемых при эндоваскулярных процедурах. Хотя эти устройства предлагают минимально инвазивное решение, существует проблема, связанная с повышенной жесткостью и ограничением подвижности перегородки. Такие изменения потенциально могут изменить нормальную динамику наполнения и сокращения предсердий, влияя на общую функцию левого предсердия с течением времени.

Заключение. Эндоваскулярная коррекция ДМПП у 35% детей сопровождалась изменениями формы левого предсердия (уменьшением сферичности и увеличением эллипсоидности), которые сохранялись у 22% пациентов после транскатетерной коррекции в отдаленные сроки. Эти изменения не сопровождались какими-либо нарушениями сократительной способности и объема камер сердца. В группе детей после хирургической коррекции ДМПП сократительная способность и объем камер сердца достоверно не отличались от таковых в группе устройств.

Ключевые слова:	левое предсердие; дефекты межпредсердной перегородки; окклюдер; индекс левого предсердия; QP / QS.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие было получено от каждого пациента.
Для цитирования:	Соколов А.А., Варваренко В.И., Егунов О.А., Сморгон А.В. Форма и функция левого предсердия после хирургической и эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2024;39(4):162–170. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-162-170 .

Introduction

Atrial septal defects (ASD) are one of the most common congenital heart defects, accounting for about 10–15% of all congenital heart disease (CHD). Using the endovascular technology ASD closure is currently accepted as the treatment of choice in most patients with secundum ASD. It has shown good efficacy as well as lower complication rates compared to surgery. However, in some patients who have contraindications for using the endovascular method, surgical treatment is still used. [1].

ASD occluder devices, after fixation on the interatrial septum, close the shunt, by eliminating the interchamber communication. However, these devices increase the rigidity of the septum, limit its mobility, and presumably disrupt the mechanical function of the left atrium (LA). There are some data that LA shape correlates with atrial fibrillation (AF) and influences outcomes. Multiple markers of LA remodeling, including LA shape, were correlated with outcomes in atrial fibrillation (AF). Catheter ablation is an important treatment of AF, but better tools are needed to

determine which patients will benefit. This study evaluated particle-based modeling to quantitatively assess LA shape, and determine to what degree it predicts AF recurrence after catheter ablation [2].

The aim of this study was to assess the effect of surgical and endovascular correction on the size, shape and function of the left atrium and left ventricle in children

Subjects and methods

Subjects

We retrospectively studied consecutive echocardiograms from subjects who received endovascular and surgery ASD closure between 2006 and 2016 at the Cardiac Center in Tomsk Russia. 756 patients with ASD were examined, 564 of them before and after endovascular device closure and 192 after surgical correction. Follow-up duration was from 1 day to 10 years (yrs), mean 3.6 yrs for the device group and 4.2 yrs for the surgery group, 3393 healthy patients in the same age group, consisted of the controls. The control group was further stratified by age.

Table 1. Clinical and age characteristics in patient groups

Таблица 1. Клинические и возрастные характеристики групп пациентов

Follow-up / Контрольная точка	Total / Всего (n = 756)					
	Device / Группа пациентов, которым выполнялась эндovasкулярная коррекция ДМПП			Surgery / Группа пациентов, которым выполнялась хирургическая коррекция ДМПП		
	n	Age / Возраст		n	Age / Возраст	
		Mean	Median		Mean	Median
1–7 day / 1–7 дней	564	6.87	5.00	192	6.54	2.09
6 months / 6 мес.	154	6.91	6.00	117	5.05	2.50
1 year / 1 год	128	7.14	6.00	87	5.23	3.020
> 2 years (2.1–10 years)/ После 2 лет	175	8.87	8.00	192	9.11	7.00

Note: the group of surgical patients included patients with contraindications for endovascular correction, in most cases because of a small or deficient rim of the defect.

Примечание: в группу хирургических пациентов вошли пациенты с противопоказаниями к эндovasкулярной коррекции, в большинстве случаев из-за недостаточного края дефекта.

Methods

Echocardiographic images were obtained using commercially available ultrasound equipment (iE33, Philips Ultrasound). Standard echo measures of chamber sizes and volumes were evaluated, including those indexed to body surface area and deviations of the studied parameters as a percentage of the predicted norm. Left ventricular filling pressure was calculated by the relation of E/e waves [3, 4]. Doppler echocardiographic evaluation of mitral inflow velocities and time duration was used in the assessment of left ventricular diastolic function. E/A ratio transmitral flow and mean septal and lateral mitral annular tissue doppler diastolic velocities and peaks duration was evaluated. The duration of diastole can be defined as one of the markers diastolic function [5]. A high systolic/diastolic ratio was associated with increased unfavorable events [6]. To reduce the effect of heart rate, diastole duration as a percentage of the duration of the R-R interval was used. Diastolic time expressed as percent of cardiac cycle (% D) calculated by the formula: $D\% = ((R-R)-ET) \backslash R-R \times 100$, where D% – diastole duration, ET – ejection time. Diastolic

interval measured from transmitral flow was named FD (flow diastole), another from used tissue Doppler-MD (mechanical diastole).

Left atrial shape index (LASI) was calculated as the ratio of half-sum anteroposterior and transverse size to vertical, . (Fig. 1).

An increase in the index close to 100 was regarded as an increase in sphericity, a decrease in ellipsoid LAVi-left atrial indexed volume and RAVi-right indexed atrial volume was calculated as volume-BSA relation. Atrial volumes were calculated by standard methods by using 4 and 2 chamber projections. Atrial index (Ai)- define as divided RA\LA volumes [7].

Continuous variables are presented as mean and standard deviation, $M \pm SD$. Categorical data are represented by frequencies and percentages. Clinical and procedural variables were compared with t-test for independent groups and paired t-test in the case of continuous data. Independent samples of categorical data were compared with Pearson χ^2 -test. Critical level of statistical significance was 0.05.



Fig. 1. Measurement of the size of the left atrium; H – height, w1 – anterior-posterior size, W2 – width

Рис. 1. Измерение размера левого предсердия; H – высота, w1 – переднезадний размер, W2 – ширина

Results

Before correction, patients in the surgical group had statistically higher $Q_p \setminus Q_s$ than the device group, 2.97 ± 0.47 and 2.10 ± 0.64 , $p = 0.01$, the indexed volume of the right atrium in the surgical group was larger (Table 2). During follow-up in the device group, LASI was statistically significantly decreased, in surgery patients there was no statistically significant increase in LASI (Fig. 2).

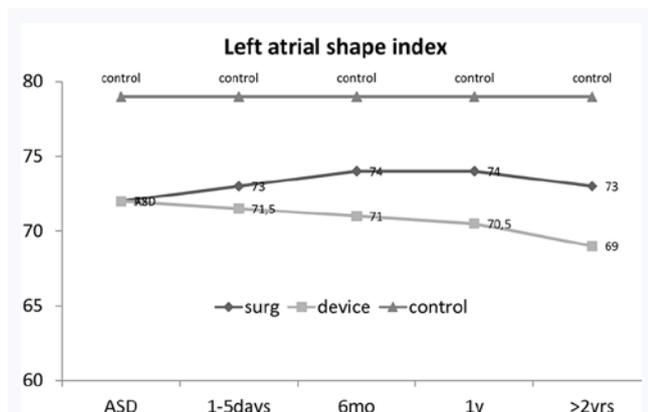


Fig. 2. The absolute values of the LASI during follow-up

Рис. 2. Абсолютные значения LASI в динамике

LASI in the control group was evaluated by a frequency table. LASI < 65 had 5% we defined it value as “cut of point” between normal and abnormal (Fig. 3). ASD patients had LASI less than 65 in 10.6% of all cases (Fig. 4). After closing the ASD (surgery and endovascular), percentages patients who had abnormal LASI (< 65) increased in both groups predominantly in the device group (Fig. 4).

LASI in patients before intervention and surgery was statistically different from the control group and was not difference in device and surgery groups. It was decreased from the first day to years after device implantation. But, there was no significant difference between surgery and control group at the late points, but the device group had more decreased LASI (Fig. 2)

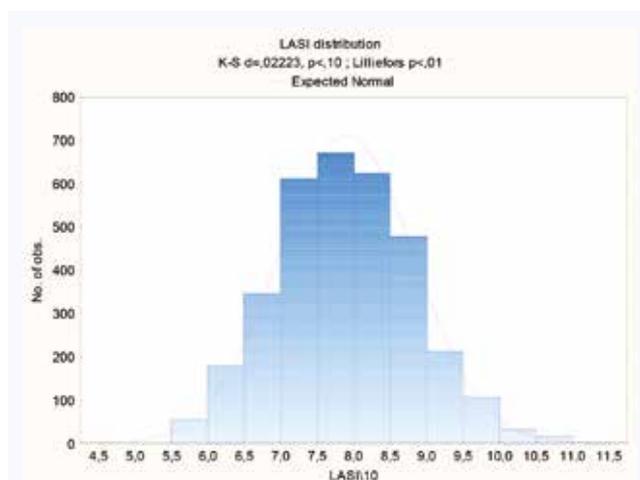


Fig. 3. LASI control group distribution

Рис. 3. Распределение контрольной группы по LASI

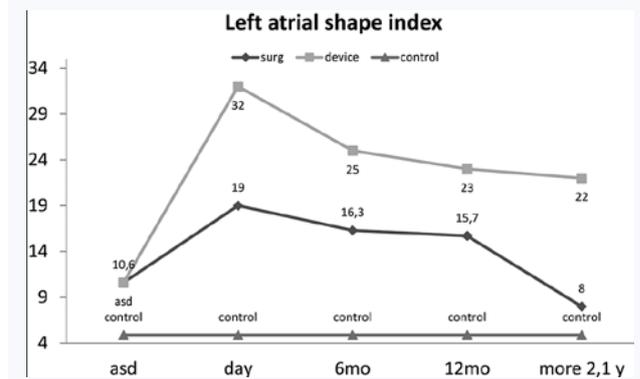


Fig. 4. Percentage of abnormal (less 65) LASI at follow up time

Рис. 4. Процент патологических (менее 65) LASI в динамике на контрольных точках наблюдения

The number of patients with an abnormal shape of the left atrium in the surgical group decreased during the observation period, in the device group – was stable from 6 month until long-term follow-up (Fig. 4). We could not

find any difference between surgery and device groups in respect to chambers volumes, their contractility, right ventricular systolic pressure at all follow up points. We then evaluated the possible significance of changing LASI

to chamber volumes and function. All device patients were divided into a “reshaping” group (RS) – LASI ≤ 65 any point after implantation, and a “saved” shape group that had LASI > 65 (Table 4).

Table 2. Chamber volumes in ASD patients before and after surgery and device correction (1–5 days, $M \pm SD$)

Таблица 2. Объемы камер у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки до и после хирургической и эндоваскулярной коррекции (1–5 дней, $M \pm SD$)

Parameter Показатели	Control Контроль-ная группа ($n = 3000$)	Surgery / Группы пациентов, которым выполнялась хирургическая коррекция ДМПП ($n = 192$)		Device / Группы пациентов, которым выполнялась эндоваскулярная коррекция ДМПП ($n = 564$)	
		Before operation До операции	After operation После операции	Before operation До операции	After operation После операции
EDVi, ml/m ² КДИ	43.2 ± 7.7	44.2 ± 7.5	39.2 ± 7.0 [^]	43.3 ± 6.4	44.9 ± 7.2
LAI, ml/m ² ИОЛП	17.4 ± 4.3	21.5 ± 6.1	19.1 ± 6.0	19.9 ± 6.1	18.4 ± 4.5 [^]
RAi, ml/m ² ИОПП	19.3 ± 5.3	38.9 ± 6.1 [*]	21.8 ± 8.2 [^]	30.8 ± 6.1 [*]	21.9 ± 6.0 [^]
Ai	1.13 ± 0.25	1.68 ± 0.61 [*]	1.16 ± 0.29 [^]	1.68 ± 0.62 [*]	1.22 ± 0.33 [^]
EF, % ФВ	70.6 ± 5.1	69.1 ± 5.7	69.5 ± 6.2	69.2 ± 6.2	70.5 ± 5.4 [^]
RVSP, mm Hg СДПЖ	22.2 ± 2.7	26.2 ± 5.4 [*]	22.4 ± 4.3 [^]	25.2 ± 4.9 [*]	22.4 ± 3.1 [^]
DM, RR%	59.5 ± 5.0	58.6 ± 4.9	64.3 ± 4.2 [*]	58.4 ± 1.6	59.2 ± 1.8
DF, RR%	53.0 ± 9.6	49.4 ± 6.9	50.2 ± 6.0	49.8 ± 7.8	45.9 ± 5.1 [^]
E/A	1.96 ± 0.51	1.79 ± 0.48	1.78 ± 0.046	1.81 ± 0.47	1.84 ± 0.49

Note: EDVi – EDVi – left ventricular indexed end diastolic volume, LAi – left atrial volume (indexed BSA), Rai – right atrial volume (indexed BSA), Ai – atrial volume relation index (Rai/LAi), EF – LV ejection fraction, RVSP – right ventricular systolic pressure. DM – mechanical diastole duration % R-R (by tissue Doppler), DF – flow diastole duration (by transmitral flow Doppler, % R-R), [^] – marked significance difference with preoperative values, ^{*} – marked significance difference with control.

Примечание: КДИ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ИОЛП – объем левого предсердия (индексированный BSA), ИОПП – объем правого предсердия (индексированный BSA), Ai – индекс соотношения объема предсердий (Rai/LAi), ФВ – фракция выброса левого желудочка, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке. DM – продолжительность механической диастолы, % от нормы (по данным тканевой доплерографии), DF – продолжительность диастолы потока (по данным трансмитральной доплерографии, % от нормы) [^] – отмечена разница в значимости с дооперационными показателями, ^{*} – отмечена разница в значимости с контролем.

Table 3. Chamber volumes in the device group with normal and abnormal LA shape ($M \pm SD$)

Таблица 3. Объемы камер в группе устройств с нормальной и патологической формой левого предсердия ($M \pm SD$)

Parameter Показатели	Control Контрольная группа ($n = 3383$)	Early follow-up Первая контрольная точка		Late follow up Последняя контрольная точка	
		Saved LASI Форма ЛП не изменена	Reshape Патологическая форма ЛП	Saved LASI Форма ЛП не изменена	Reshape Патологическая форма ЛП
LAVi, ml/m ² ИОЛП	18.0 ± 5.2	17.7 ± 9.1	19.0 ± 4.1	20.1 ± 4.9	18.1 ± 5.5 [^]
RAVi, ml/m ² ИОПП	20.1 ± 5.8	22 ± 10.1	21.6 ± 5.5	22 ± 5.5	19.2 ± 6.1
Ai	1.14 ± 0.21	1.27 ± 0.35	1.17 ± 0.31	1.16 ± 0.3	1.07 ± 0.3 [^]
EF, % ФВ	70.8 ± 5.3	70.6 ± 5.6	70.3 ± 5.1	69.6 ± 6.0	68.3 ± 5.2
RVSP, mm Hg СДПЖ	22.2 ± 2.8	22.7 ± 3.0	22.1 ± 2.9	22.4 ± 3.8	23.8 ± 3.6
Duration MD, RR% Продолжительность MD	56.4 ± 6.6	60.4 ± 6.1	64.7 ± 5.0 [*]	59.1 ± 5.1	60.6 ± 5.1
Duration FD, RR% Продолжительность FD	54.5 ± 6.3	51.3 ± 9.1	55.8 ± 7.2	48.5 ± 5.5	51.4 ± 6.7
E/A	1.99 ± 0.52	1.82 ± 0.4	1.86 ± 0.6	1.89 ± 0.4	1.71 ± 0.4

Note: [^] – marked significance difference with preoperative values, ^{*} – marked significance difference with control.

Примечание: ^{*} – отмечена существенная разница с контролем, [^] – отмечена существенная разница с контролем.

Table 4. Chamber volumes in ASD patient before and after surgery and transcatheter correction (2–10 years, $M \pm SD$)**Таблица 4.** Объем камер у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки до и после операции и эндоваскулярной коррекции (2–10 лет, $M \pm SD$)

Parameter Показатели	Control Контроль-ная группа ($n = 2700$)	Surgery / Группа пациентов, которым выполнялась хирургическая коррекция		Device / Группа пациентов, которым выполнялась эндоваскулярная коррекция	
		Before operation До операции	After operation После операции	Before operation До операции	After operation После операции
EDVi, ml/m ² КДИ	46.7 ± 7.1	44.2 ± 7.5	49 ± 9.1 [^]	44.3 ± 6.4	49.3 ± 7.2 [^]
LAVi, ml/m ² ИОЛП	18.3 ± 4.5	21.5 ± 6.1	20.5 ± 7.0	19.9 ± 6.1	18.4 ± 4.5
RAVi, ml/m ² ИОПП	20.7 ± 5.1	38.9 ± 6.1*	20.9 ± 8.4 [^]	30.8 ± 6.1*	21.9 ± 6.0 [^]
Ai	1.15 ± 0.2	1.68 ± 0.61* [^]	1.04 ± 0.3	1.68 ± 0.62*	1.22 ± 0.33 [^]
EF, % ФВ	70.1 ± 4.9	69.1 ± 5.7	70.7 ± 5.0	69.2 ± 6.2	70.5 ± 5.4 [^]
RVSP, mm Hg СДПЖ	22.2 ± 2.9	26.2 ± 5.4*	23.5 ± 3.0 [^]	25.2 ± 4.9*	22.4 ± 3.1 [^]
DM, RR%	60.01 ± 5.3	58.6 ± 4.9	64.7 ± 5.0 [^]	58.4 ± 1.6	60.6 ± 5.1
DF, RR%	54.3 ± 7.2	49.4 ± 6.9	55.8 ± 7.2 [^]	49.8 ± 7.8	51.4 ± 6.7
E/A	2.0 ± 0.5	1.79 ± 0.48	2.16 ± 0.63 [^]	1.81 ± 0.47	1.92 ± 0.5

Note: EDVi – left ventricular indexed end diastolic volume, Lai – left atrial volume (indexed BSA), Rai – right atrial volume (indexed BSA), Ai – atrial volume relation index (Rai/LAi), EF – LV ejection fraction, RVSP – right ventricular systolic pressure. DM – mechanical diastole duration % R-R (by tissue Doppler) DF – flow diastole duration (by transmitral flow Doppler, % R-R), [^] – marked significance difference with preoperative values, * – marked significance difference with control.

Примечание: КДИ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ИОЛП – объем левого предсердия (индексированный BSA), ИОПП – объем правого предсердия (индексированный BSA), Ai – индекс соотношения объема предсердий (RAi/LAi), ФВ – фракция выброса левого желудочка, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке. DM – продолжительность механической диастолы, % R-R (по данным тканевой доплерографии) DF – продолжительность диастолы потока (по данным трансмитральной доплерографии, % R-R), [^] – выраженная разница в значимости с дооперационными значениями, * – выраженная разница в значимости с контролем.

LA and RA Volumes

At 1–5 days after ASD closure there were statistically significant increasing LV volume and decreased right chambers in both groups.

Left ventricular volume in short-term after ASD closure were not changed in both groups, but left atrial volume statistically significantly decreased in the device group. There were decreasing right ventricular systolic pressure, and right atrial volume with unchanging left ventricular ejection fraction. We found that in 32% of patients in the device group who had LA reshaping that their LA volume reduction was more evident ($LAi = 17.0 \pm 4.4$ ml/m²).

LA reshape and volume reduction was combined changing the left atrial force (LAEF) determined by Mannig method [8, 9]. The LAEF in the device group with LA reshape was maximal after few days (1–5days, mean 3.4 ± 1.3 and years (2–10 mean 3.6 ± 3.5 years) (Fig. 3).

Other Echo-parameters in these patients were not different with the surgery group and patients who had “saved” left atrial shape. Only mechanical diastole in reshape subgroup early follow-up was longer with control (Table 3).

In the early postoperative time (1–5 days) after the closure of the defects in patients with surgical and endovascular groups, the volume of the right atrium significantly decreased, the atrial index (see Table 2). At the same time, the diastolic indexed volume of the left ventricle in the endovascular group-increased, while in the surgical group it decreased in comparison with the preoperative period. The RV systolic pressure in both groups decreased significantly, while the contractility of left ventricle remained unchanged. The patients in device group with a registered violation of the LASI at the time of implantation of the device was significantly younger

than patients with a preserved LASI 2.06 ± 0.47 and 2.98 ± 0.64 yrs, $p = 0.02$. It could be the hypothetic reason abnormal left atrial shape in early follow-up.

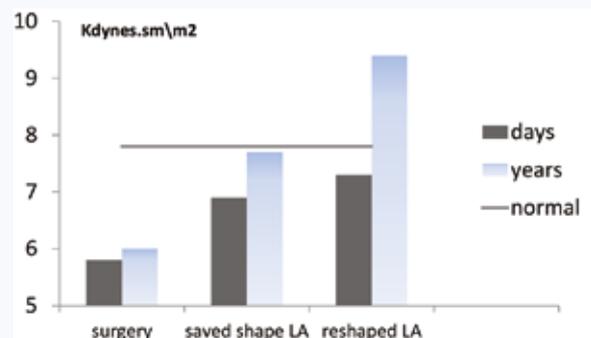


Fig. 5. Left atrial ejection force in ASD patients after surgery and device closing

Рис. 5. Сила выброса левого предсердия у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки после операции и эндоваскулярной коррекции в динамике относительно здоровых пациентов

Long-term postoperative period:

The groups of surgical and endovascular correction were compared in the long-term from 2.1 to 10 years. The age of patients in the groups was the same 9.58 ± 6.9 (surgery) and 8.96 ± 4.5 years (device). Mean follow up time in the surgery group was 4.3 years, in device group – 3.6yrs.

The left atrial shape index was lower in the device group 74.0 ± 0.3 and 70.0 ± 2 (surgery). A LASI < 65 (significantly different from the norm) in the device group was found in 22.5%, of the device group, 8.0% in the surgical group and

16.6%, in the complete study cohort. The indexed diastolic volumes of LV in the groups did not differ (surgery 49.9 ± 10.8 and devices 49.3 ± 9.6 ml / m², $p = 0.61$). Contractility was the same EF: 70.7 ± 5 and 70.5 ± 5 , $p = 0.99$ (Table 4).

The LAEF (left atrial contraction force) was statistically significantly lower in the surgery group than in the endovascular correction group (Fig. 6). In turn, the contraction force of the left atrium in the endovascular group did not differ with the control group.

It should be noted that in patients that lost form of the left atrium after correction (34.4% of total), the strength of

the contraction of the left atrium was higher than the group average and amounted to 9.51 ± 4.7 kdynes \ cm \ m², while in those with impaired left form atrial after surgery, the strength of the contraction of the LA was not significantly different from the entire surgery group (6.5 ± 4.4 kdynes \ cm \ m²) and the control group 6.6 ± 4.8 kdynes / cm V m².

It can be assumed that an increase in the force of LA contraction causing LV filling, may adversely affect further. Some researchers find an increase in left atrial contraction force as one of the mechanisms of left ventricular hypertrophy in hypertension [10, 11].

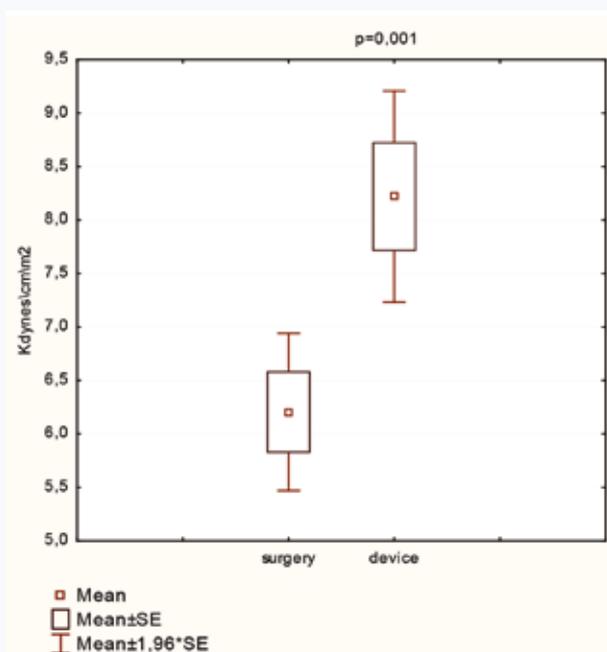


Fig. 6. Left atrial force in surgery and device groups at long-term follow-up
Рис. 6. Сила левого предсердия в группах с хирургической и эндоваскулярной коррекцией при длительном наблюдении

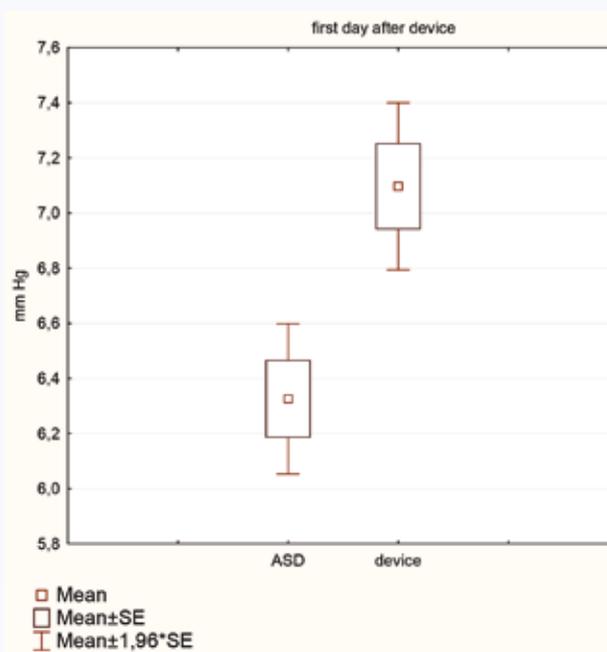


Fig. 7. LV filling pressure in device group at early follow-up
Рис. 7. Давление наполнения левого желудочка в группе с эндоваскулярной коррекцией при раннем наблюдении

It has been shown that a change in the shape of the left atrium in patients with paroxysmal arrhythmias is associated with frequent relapses after treatment [12].

The possibly unfavorable value of the change in the shape of the left atrium may be indicated by the tendency to increase the filling pressure of the left ventricle (5.87 ± 1.4 -control and 6.5 ± 1.5 mm Hg) in the device group for 1-5 days. The pressure of LV filling remaining within normal values after endovascular closure of the defects significantly increased within 1–5 days after the procedure (Fig. 7.). In patients with post-endovascular correction, a small negative, but statistically significant correlation between the LASI and filling pressure was recorded, $r = -0.39$, $p = 0.001$.

It can be assumed that the first mechanisms of remodeling of the left atrium, in particular, changes in its shape and force of contraction will turn out to be unfavorable factors in the future. Similar changes were found in adult patients with interatrial adiposity. These remodeling processes were associated with increased LA global kinetic energy and ejection force at the hemodynamic level, which may serve to compensate for those functional deteriorations of LA in asymptomatic population [13].

It is hoped that these changes are not significant for the lives of our young patients. In the long term after surgical and endovascular treatment of ASD, the main hemodynamic parameters and indexed chamber volumes did not abnormal (Table 4).

Discussion

The main attention in the manuscript is paid to the results of two methods of treatment of atrial septal defects (ASD) in children — endovascular and surgical correction — and their effect on the shape, size and function of the left atrium (LA). ASD are common congenital heart defects, and understanding the effects of treatment on the structure and function of the heart is crucial to optimize treatment strategies and improve the results of correction of the defect in patients.

The study showed that both endovascular and surgical methods are effective in correcting ASD and lead to favorable results with respect to left atrial function. However, there is still uncertainty about the long-term effects after implanted devices used in endovascular procedures. Although these devices offer a minimally invasive solution, there is a problem associated with increased stiffness and limited mobility of

the partition. Such changes can potentially alter the normal dynamics of atrial filling and contraction, affecting the overall function of the left atrium over time.

The retrospective nature of the study allows for a valuable comparison between surgical and endovascular interventions. Since the average follow-up period in different groups was 3.6 years in the endovascular group and 4.2 years in the surgical group, the results indicate that although both correction methods give satisfactory short- and medium-term results in LA remodeling, further studies are needed to assess potential long-term consequences, especially when using endovascular methods.

The results of the study confirm the importance of an individual approach to the treatment of pediatric patients with ASD, taking into account the possible trade-offs between immediate recovery and the long-term state of the cardiovascular system. Understanding how each intervention affects the structure of the heart over time can serve as a basis for clinical decision-making. The results obtained emphasize the need for clinicians to conduct echocardiographic monitoring not only directly in the postoperative period, which allows timely detection of any mechanical complications or changes in the work of the heart and take measures to eliminate them.

Retrospective analysis has its limitations, including possible errors in the selection of patients and differences

in surgical technique that may affect the results. In addition, the presence of factors such as pre-existing heart function or the age of patients at the time of intervention requires careful interpretation of the results. Future prospective studies with a large sample size and controlled variables will increase the generalizability of the results and provide more reliable data on the long-term results of both surgical and endovascular treatment [14].

Conclusion

Endovascular correction of ASD in 35% of children was accompanied by a change in the shape of the left atrium - a decrease in sphericity and an increase in ellipsoidity. Changes in the shape of the left atrium persisted in 22% after transcatheter correction in the long term. Changes in the shape of the left atrium at early follow-up were more often observed in the device closure group in children of a younger age. The change in the shape of the left atrium after the placement of devices was accompanied by activation of the mechanical function of the atrium and an increase in the filling pressure of the left ventricle. These changes were not accompanied by any disturbance in the contractility and volume of the heart chambers. In the group of children after surgical correction of ASD, the contractility and volume of the heart chambers did not statistically significantly differ from those in the device group.

Reference / Литература

- Jung S.Y., Choi J.Y. Transcatheter closure of atrial septal defect: principles and available devices. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(Suppl_24):S2909–S2922. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.19.
- Bisbal F., Guiu E., Cabanas P., Calvo N., Berrueto A., Tolosana J.M. Reversal of spherical remodeling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors. *Eurpace.* 2014;16(6):840–847. DOI: 10.1093/europace/eut385.
- Nagueh S.F. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):38–48. DOI: 10.1002/ejhf.971.
- Andersen O.S., Smiseth O.A., Dokainish H., Abudiyab M.M., Schutt R.C., Kumar A. et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(15):1937–1948. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.058.
- Chung C.S., Karamanoglu M., Kovács S.J. Duration of diastole and its phases as a function of heart rate during supine bicycle exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;287(5):H2003–H2008. DOI: 10.1152/ajpheart.00404.2004.
- Mondal T., Slorach C., Manliot C., Hui W., Kantor P.F., McCrindle B.W. et al. Prognostic implications of the systolic to diastolic duration ratio in children with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014;7(5):773–780. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002120.
- Pritchett A.M., Jacobsen S.J., Mahoney D.W., Rodeheffer R.J., Bailey K.R., Redfield M.M. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(6):1036–1043. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02981-9.
- Triposkiadis F., Harbas C., Sitafidis G., Skoularigis J., Demopoulos V., Kelepeshis G. Echocardiographic assessment of left atrial ejection force and kinetic energy in chronic heart failure. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2008;24(1):15–22. DOI: 10.1007/s10554-007-9219-7.
- Manning W.J., Silverman D.I., Katz S.E., Douglas P.S. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22(1):221–225. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90838-r.
- Chinali M., de Simone G., Liu J.E. et al. Left atrial systolic force and cardiac markers of preclinical disease in hypertensive patients: the Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Am. J. Hypertens.* 2005;18(7):899–905. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.01.005.
- Mazzone C., Cioffi G., Faganello G., Faggiano P., Candido R., Cherubini A. et al. Analysis of left atrial performance in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease and inducible ischemia: high prevalence of increased systolic force related to enhanced left ventricular systolic longitudinal function. *Echocardiography.* 2015;32(2):221–228. DOI: 10.1111/echo.12639.
- Bisbal F., Guiu E., Calvo N., Marin D., Berrueto A., Arbelo E. et al. Left atrial sphericity: A new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013;24(7):752–759. DOI: 10.1111/jce.12116.
- Lai Y.H., Yun C.H., Su C.H., Yang F.S., Yeh H.I., Hou C.J. et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo. Res. Pract.* 2016;3(1):5–15. DOI: 10.1530/ERP-15-0031.
- Соколов А.А., Егунов О.А., Сморгон А.В., Кожанов Р.С. Оценка интракардиальной гемодинамики у детей до 1 года с дефектом межпредсердной перегородки. *Медицинская визуализация.* 2024;28(3):99–105. DOI: 10.24835/1607-0763-1448.
- Sokolov A.A., Egunov O.A., Smorgon A.V., Kozhanov R.S. Evaluation of intracardial hemodynamics in children under 1 year of age with atrial septal defect. *Medical Visualization.* 2024;28(3):99–105. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-1448.

Информация о вкладе авторов

Соколов А.А., Сморгон А.В. – проведение пациентам эхокардиографического исследования, формирование выборки, написание первой версии рукописи.

Варваренко В.И., Егунов О.А. – хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки, доработка рукописи.

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

Sokolov A.A., Smorgon A.V. – conducting echocardiography on patients, sampling, writing the first version of the manuscript

Varvarenko V.I., Egunov O.A. – surgical and endovascular ASD correction, manuscript revision.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.



Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Сведения об авторах

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

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

Варваренко Виктор Иванович, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0513-9015>.

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

Егунов Олег Анатольевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4023-455X>.

E-mail: eoа@cardio-tomsk.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6531-7223>.

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

Поступила 29.08.2024;
рецензия получена 28.11.2024;
принята к публикации 02.12.2024.

Information about the authors

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

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

Viktor I. Varvarenko Cand. Sci. (Med.), Interventional Cardiologist Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0513-9015>.

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

Oleg A. Egunov Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4023-455X>.

E-mail: eoа@cardio-tomsk.ru.

Andrey V. Smorgon, Junior Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6531-7223>.

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

Received 29.08.2024;
review received 28.11.2024;
accepted for publication 02.12.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179>
УДК 616-006.6-092.9:577.21

Комплексная оценка субхронического низкодозового воздействия доксорубицина на модели крыс линии Wistar

М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, Р.А. Мухамадияров, А.В. Сеницкая,
М.В. Хуторная, М.Ю. Сеницкий

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ),
650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

Аннотация

Обоснование. Доксорубин – химиотерапевтический антибиотик из класса антрациклинов, обладающий кумулятивными и дозозависимыми кардиотоксическими эффектами. Кардиотоксические свойства доксорубицина проявляются в характерных патологиях сердца. Доксорубин имеет и генотоксические свойства, его часто используют для моделирования острого генотоксического воздействия на моделях мелких лабораторных животных.

Цель исследования: определить роль патологического изменения различных органов и систем организма у крыс линии Wistar в контексте развития кардиотоксических эффектов, вызванных субхроническим кумулятивным воздействием доксорубицина, с использованием цитогенетических методов и электронной микроскопии.

Материал и методы. В исследование были включены две группы самцов крыс линии Wistar: экспериментальная группа (10 крыс, еженедельная инъекция доксорубицина в хвостовую вену в дозировке 2 мг/кг в течение 4 нед.) и контрольная группа (10 крыс, еженедельная инъекция 0,9% NaCl в хвостовую вену в течение 4 нед.). Для оценки генотоксических эффектов использовали микроядерный тест. Визуализацию структуры миокарда и печени проводили при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно рассеянных электронах с помощью электронного микроскопа.

Результаты. В результате анализа в экспериментальной группе было показано статистически значимое увеличение медианы количества полихроматических эритроцитов с микроядром (3,2% относительно 0,8% в контроле), а также снижение медианы доли полихроматических эритроцитов в общем пуле проанализированных клеток. В экспериментальной группе отмечали выраженную гетерогенность морфологического строения миокарда, а именно неравномерное утолщение кардиомиоцитов и сократительных волокон. Митохондрии были локализованы группами в электронно-прозрачных участках цитоплазмы. При анализе электронных микрофотографий гепатоцитов крыс, получавших доксорубин, были обнаружены дегенеративные изменения структуры печени.

Заключение. Результаты нашего исследования дают представления о подостром влиянии малой дозы доксорубицина на сердце, печень и систему кроветворения крыс линии Wistar. Нами были предложены механизмы взаимодействия важных органов и систем организма, подвергшихся воздействию доксорубицина, на фоне общего патологического состояния.

Ключевые слова:	кардиотоксичность; гепатотоксичность; генотоксичность; доксорубин; электронная микроскопия; микроядро.
Финансирование:	исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».
Соответствие принципам этики:	исследование проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 1 от 26.01.2024 г.).
Для цитирования:	Асанов М.А., Поддубняк А.О., Мухамадияров Р.А., Сеницкая А.В., Хуторная М.В., Сеницкий М.Ю. Комплексная оценка субхронического низкодозового воздействия доксорубицина на модели крыс линии Wistar. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):171–179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179 .

✉ Асанов Максим Айдарович, e-mail: asmaks988@gmail.com.

Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model

Maxim A. Asanov, Alena O. Poddubnyak, Rinat A. Muhamadiyarov,
Anna V. Sinitskaya, Mariya V. Khutornaya, Maxim Yu. Sinitsky

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
650002, Russian Federation, Kemerovo, Academician Barbarash boulevard, 6

Abstract

Rationale. Doxorubicin is a chemotherapeutic antibiotic from the anthracycline class that has cumulative and dose-dependent cardiotoxic effects. The cardiotoxic properties of doxorubicin are manifested in characteristic pathologies of the heart and its microenvironment. Doxorubicin also exhibits genotoxic properties and is often used to model acute genotoxic effects in small laboratory animal models.

Aim: To evaluate chronic low-dose exposure to doxorubicin in a Wistar rat model using cytogenetic methods and electron microscopy.

Material and Methods. The study included two groups of 10 male Wistar rats: an experimental group (weekly doxorubicin in the tail vein 2 mg/kg for 4 weeks) and a control group (0.9% NaCl). A micronucleus test was used to evaluate genotoxic effects. Visualization of the myocardial structure was carried out using scanning electron microscopy in back-scattered electrons on an electron microscope.

Results. The analysis showed a significant difference between the control (0.8%) and experimental groups (3.2%) in the level of polychrome erythrocytes with a micronucleus. It was found that rats from the experimental group were characterized by a significant decrease in the number of polychromatic red blood cells compared to the control group. In the experimental group, pronounced heterogeneity of the morphological structure of the myocardium was noted. Electron micrographs of hepatocytes from rats treated with doxorubicin showed degenerative changes in the structure of liver cells.

Conclusion. The results of our study provide insight into the subacute effect of a small dose of doxorubicin on the heart, liver and hematopoietic system of normolipidemic Wistar rats. We have proposed mechanisms of interaction between important organs and systems of the body exposed to doxorubicin against the background of a general pathological condition. In the future, the nature of the toxic effects of lower and optimal doses of the mutagen in the context of subchronic cumulative exposure should be determined.

Keywords:	cardiotoxicity; hepatotoxicity; genotoxicity; doxorubicin; electron microscopy; micronucleus.
Funding:	the study was carried out with the support of a comprehensive program of fundamental scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001.
Compliance with ethical principles:	this study was performed in accordance with the principles of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and was approved by the local ethics committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 1 of January 26, 2024).
For citation:	Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Muhamadiyarov R.A., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Sinitsky M.Yu. Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):171–179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179 .

Введение

Химиотерапевтический антибиотик доксорубин принадлежит к классу антрациклинов и воздействует не только на злокачественные, но и на здоровые клетки, в том числе и в нецелевых органах. Как и многим антрациклиновым препаратам, доксорубину свойственна кумулятивная и дозозависимая кардиотоксичность [1]. Кардиотоксические эффекты доксорубина проявляются в дисфункции левого желудочка, необратимой дегенеративной кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности [2]. Стоит отметить, что результаты эхокардиографии не всегда показывают изменения структуры и микросреды пораженного сердца в результате воздействия доксорубина [3].

Антрациклины, в том числе митомицин С и доксорубин, часто используются в качестве агентов для моделирования сердечно-сосудистых заболеваний у мелких лабораторных животных в исследованиях, посвященных поиску и тестированию новых стратегий терапии [4], а также при изучении влияния генотоксического стресса на организм [5]. К сожалению, большинство научных работ направлено на изучение влияния острого генотоксического и цитотоксического стрессов, вызванных высокими дозами доксорубина [6].

В настоящее время имеются обширные исследования механизмов, обуславливающих кардиотоксичность, гепатотоксичность и ряд других негативных эффектов доксорубина. Источники литературы описывают три главных механизма токсичности доксорубина, приводящих к

гибели клеток, в частности кардиомиоцитов: образование активных форм кислорода, «отравление» топоизомеразы и митохондриальная дисфункция [7]. Однако на настоящий момент крайне мало исследований, описывающих взаимодействие органов и систем организма, подвергшихся воздействию доксорубина, в контексте общего патологического фона. Нарушение функций органов и клеточного метаболизма, угнетение процесса кроветворения, образование хромосомных aberrаций и другие патологические процессы, возможно, также играют важную роль в формировании доксорубин-индуцированной кардиотоксичности.

Цель исследования: определение роли патологического изменения различных органов и систем организма и их взаимосвязь у крыс линии Wistar в контексте развития кардиотоксических эффектов, вызванных субхроническим кумулятивным воздействием доксорубина, с использованием цитогенетических методов и электронной микроскопии.

Материал и методы

Формирование исследуемых групп

В исследование были включены 20 самцов крыс линии Wistar в возрасте 10 нед. с массой тела в среднем 250 г, взятых из вивария отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия). Животные, получавшие инъекции 0,9% раствора NaCl в хвостовую вену раз в неделю на протяжении 4 нед., составляли контрольную группу. Крысы, получавшие инъекции доксорубина (2 мг/кг массы тела, кумулятивная доза 8 мг/кг) в хвостовую вену раз в неделю на протяжении 4 нед., входили в экспериментальную группу. Животных содержали в условиях 12-часовой смены дня и ночи. Еда и вода были доступны на протяжении всего эксперимента.

Раствор доксорубина готовили непосредственно перед использованием (*ex tempore*). Доза доксорубина соответствовала дозировкам, применяемым в клинической практике [8]. Содержание животных и манипуляции над ними проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Протокол (№ 5 от 13.04.2021 г.) исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово).

Пробоподготовка костного мозга

После эвтаназии лабораторным животным в асептических условиях удаляли бедренную кость и очищали ее от мышечной ткани. На проксимальном конце каждой бедренной кости удаляли эпифизы. Затем проводили смыв костного мозга 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США) в 1,5 мл пробирку типа Эппендорф. Полученную суспензию центрифугировали при 1000 об/мин на протяжении 5 мин. Надосадочную жидкость удаляли и добавляли 500 мкл свежей сыворотки, после чего снова центрифугировали и частично удаляли надосадочную жидкость, оставляя примерно 50–100 мкл в зависимости от количества клеток [9].

Подготовка цитогенетических препаратов

Небольшую каплю клеточной суспензии помещали на край обезжиренного предметного стекла, затем резким движением растягивали каплю по поверхности другим обе-

жиренным предметным стеклом (под углом в 45°). Стекла с мазками сушили несколько минут на воздухе, далее проводили фиксацию в метаноле не более 5 мин и опять сушили при комнатной температуре 24 ч. Препараты окрашивали 2% раствором красителя Гимза в течение 10 мин, промывали проточной водой и высушивали на воздухе [9].

Цитогенетический анализ

Полихроматические эритроциты (ПХЭ) анализировали при 1000-кратном увеличении с помощью оптического микроскопа (Axiostar Plus, Zeiss, Германия). На каждом препарате подсчитывали не менее 1000 безъядерных ПХЭ, выявляя эритроциты с микроядрами (МЯ) (рис. 1). Также на каждом препарате подсчитывали 200 эритроцитов, определяя количество нормохроматофильных эритроцитов (НХЭ) и ПХЭ, после чего рассчитывали долю ПХЭ. Критерии идентификации ПХЭ, НХЭ и МЯ соответствовали критериям OECD (2014) Test № 474.

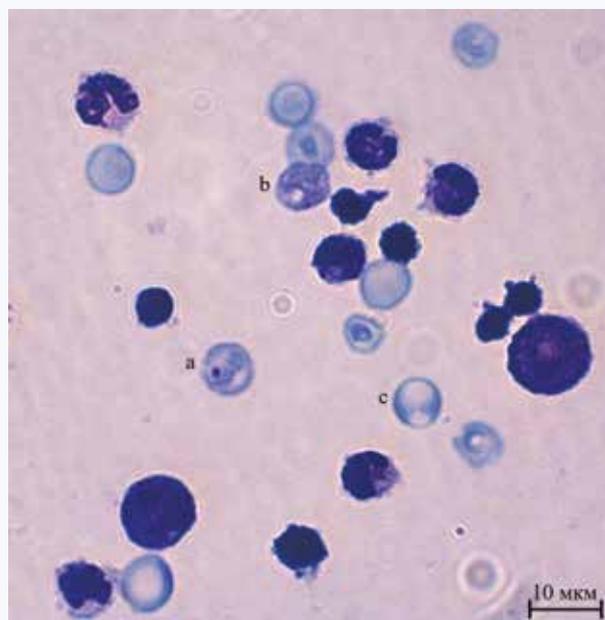


Рис. 1. Препарат смыва костного мозга из бедренной кости крысы (а – полихроматофильный эритроцит с микроядром; б – полихроматофильный эритроцит без аномалий; в – нормохроматофильный эритроцит)

Fig. 1. Bone marrow swab (a – polychromatophilic erythrocyte with micronucleus; b – polychromatophilic erythrocyte without anomalies; c – normachromic erythrocyte)

Исследование ультраструктуры эксплантированных образцов сердца и печени методом сканирующей электронной микроскопии в обратно рассеянных электронах

Морфологические методы оценки ультраструктуры клеток находят широкое применение в экспериментах *in vivo* и позволяют получить объективную информацию о состоянии тканей и органов. Эксплантированные образцы сердца и печени фиксировали в забуференном 4% параформальдегиде в течение 24 ч, затем постфиксировали 1% четырехокисью осмия в 0,1 М фосфатном буфере в течение 12 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, окрашивали 2%-м уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95%-м этаноле, обезвоживали 99,7%-м изопропанолом

(BioVitrum, Россия) в течение 5 ч и ацетоном (Реахим, Россия) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (812) (Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1 : 1 (6 ч), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences, США) при 60 °С. Затем образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США).

Контрастирование цитратом свинца проводили по Рейнольдсу в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее осуществляли напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия – 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica) [9].

Визуализацию структуры образцов выполняли при помощи сканирующей электронной микроскопии в об-

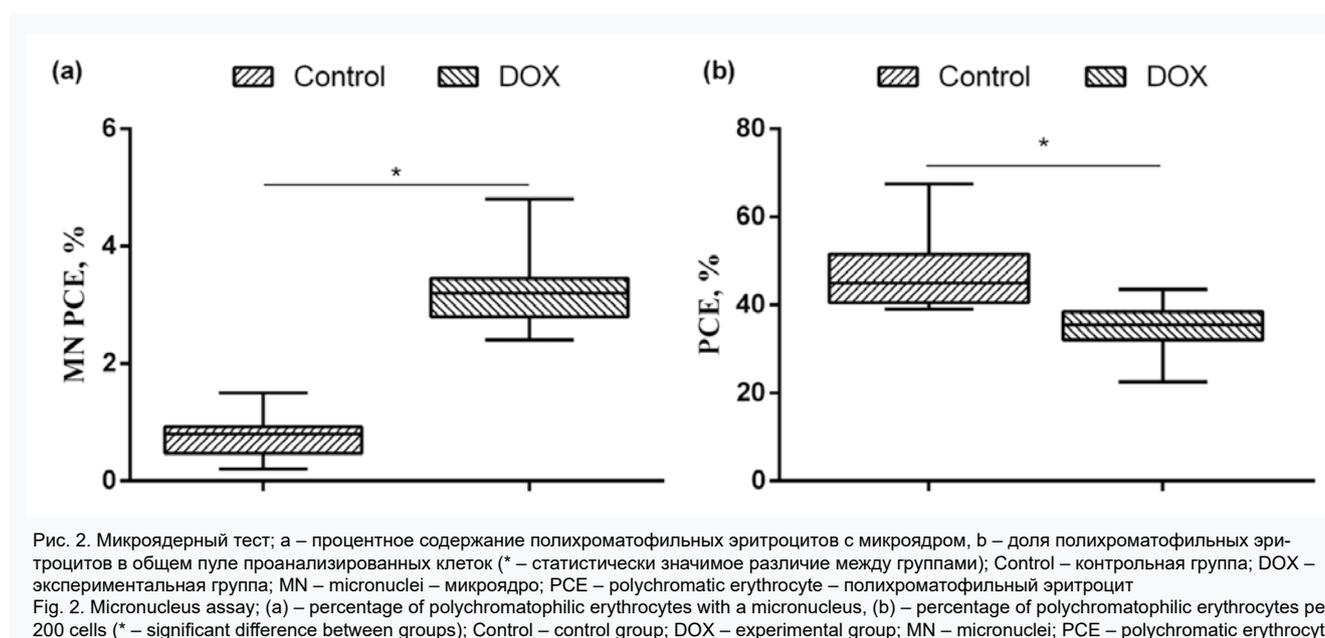
ратно рассеянных электронах в электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0, GraphPad Prism 6. Проверяли нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Так как распределения не были нормальными, при сравнении количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости составлял $p = 0,05$.

Результаты

Микроядерный тест

В результате проведенного цитогенетического анализа было показано статистически значимое различие между контрольной и экспериментальной группами по уровню ПХЭ с МЯ ($p < 0,001$, рис. 2а).



Одним из этапов микроядерного теста костного мозга является анализ 200 эритроцитов и подсчет доли ПХЭ для понимания изменения эритропоэза. Согласно ГОСТу № 34660-2020, доля ПХЭ должна стремиться к 50%. Было установлено, что крысы из экспериментальной группы характеризовались значительным снижением количества ПХЭ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$, см. рис. 2б).

Электронная микроскопия

Электронно-микроскопическое исследование сердца контрольных крыс показало классическую интактную ультраструктуру тканей сердца без явных нарушений во внеклеточных и внутриклеточных пространствах (рис. 3а, с, е, г). Крупные кровеносные сосуды на периферии сердца содержали небольшое количество эритроцитов (см. рис. 3а, с, е). Мышечные волокна локализовались параллельно друг другу, имели равномерную электронную плотность. Митохондрии располагались упорядоченно в виде однослойной цепочки вдоль сократительных волокон, об-

ладали округло-овальной формой. Ядра кардиомиоцитов обычно светлые с одним, реже с двумя или тремя ядрышками (см. рис. 3с, е, г). В крупных и мелких сосудах не выявлялись признаки застоя крови. Лейкоциты в просвете сосудов отсутствовали (см. рис. 3а, с, е).

В экспериментальной группе отмечали выраженную гетерогенность морфологического строения миокарда (рис. 3б, д, ф, h). Крупные и мелкие сосуды содержали большое количество эритроцитов, присутствовали небольшие очаги геморагий (см. рис. 3б, д, ф), что указывает на проявление застоя крови. Регистрировали нарушение упорядоченного расположения кардиомиоцитов, что проявлялось в появлении участков с извилистым расположением кардиомиоцитов и их неравномерном утолщении. Сократительные волокна также имели извилистую структуру (см. рис. 3д). Митохондрии располагались менее упорядоченно, иногда располагались кучно, наслаиваясь друг на друга. В кардиомиоцитах наблюдали признаки дегенерации миофибрилл и вакуолизации цитоплазмы (см. рис. 3h).

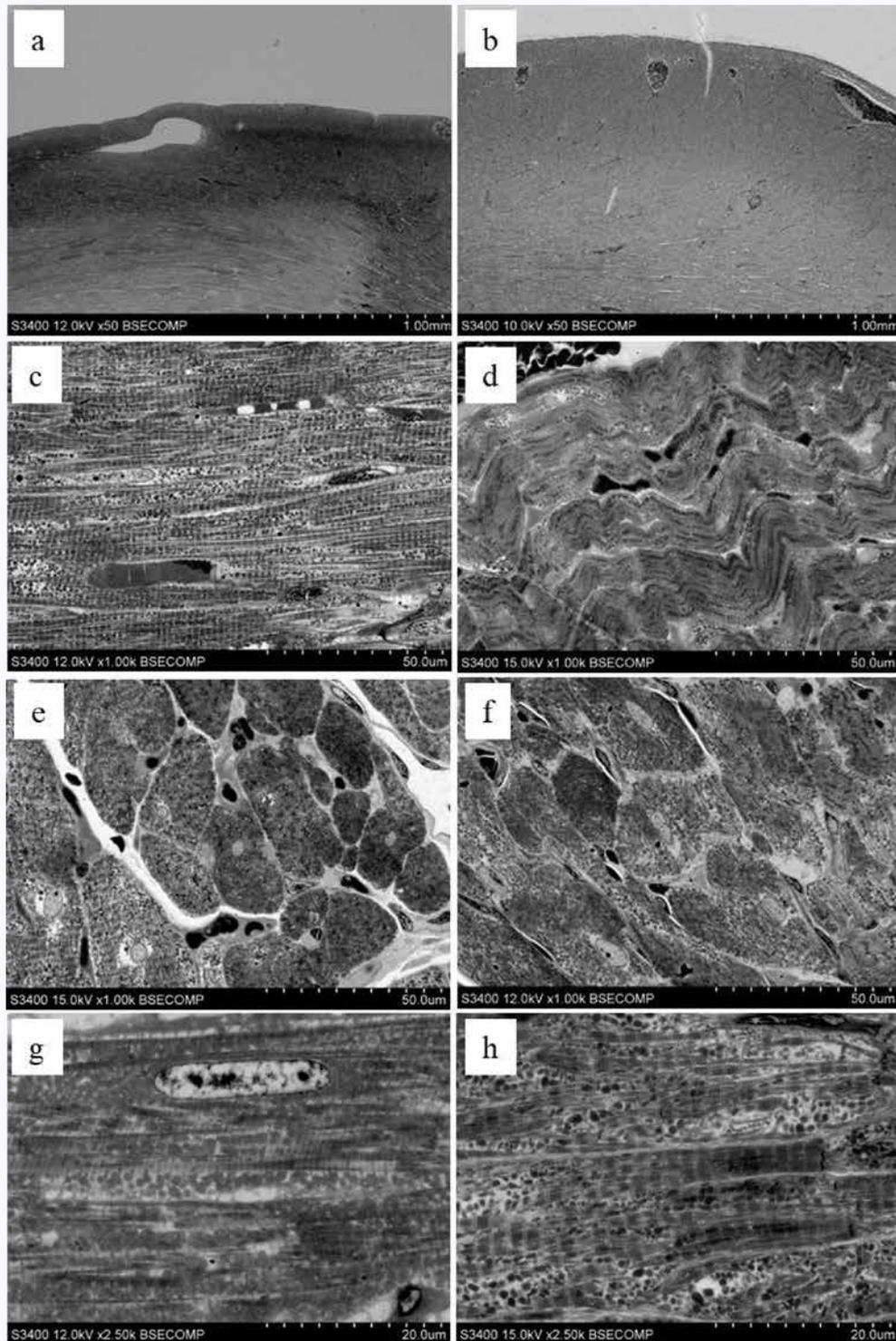


Рис. 3. Ультраструктурное строение сердца крысы: а – контрольная группа, $\times 50$; отсутствие геморрагий периферических сосудов миокарда; б – экспериментальная группа с доксорубицином, $\times 50$; сосуды миокарда переполнены кровью; в (продольное сечение), е (поперечное сечение) – контрольная группа, $\times 1000$; упорядоченная локализация кардиомиоцитов, умеренное кровенаполнение капилляров в толще миокарда; д (продольное сечение), ф (поперечное сечение) – экспериментальная группа с доксорубицином, $\times 1000$; извилистость мышечных волокон, избыточное кровенаполнение капилляров; г – контрольная группа, $\times 2500$; митохондрии расположены равномерно в прямом контакте с сократительными волокнами; h – экспериментальная группа с доксорубицином, $\times 2500$; гетерогенность волокон кардиомиоцитов, митохондрии локализованы группами в электронно-прозрачных участках цитоплазмы

Fig. 3. Ultrastructure of the rat heart: a – control group, $\times 50$; absence of hemorrhage of peripheral vessels of the myocardial wall; b – experimental group with doxorubicin, $\times 50$; the vessels of the myocardial wall are excessively filled with blood; c (longitudinal section), e (cross section) – control group, $\times 1000$; ordered localization of cardiomyocytes, moderate blood supply to capillaries in the thickness of the myocardium; d (longitudinal section), f (cross section) – experimental group with doxorubicin, $\times 1000$; tortuosity of muscle fibers, excessive blood filling of capillaries; g – control group, $\times 2500$; mitochondria are evenly distributed in direct contact with contractile fibers; h – experimental group with doxorubicin, $\times 2500$; heterogeneity of cardiomyocyte fibers, mitochondria are localized in groups in electron-transparent areas of the cytoplasm

Выявлены различия в структурной организации печеночных долек между контрольной и экспериментальной группами (рис. 4). В контрольной группе гепатоциты обладали характерной паренхимной формой с типичной цитоплазмой и органеллами (см. рис. 4а, с). Ядра имели округлую или эллиптическую форму, ядерная мембрана чистая, неповрежденная, митохондрии присутствуют в большом количестве. Печеночные дольки были четкими и полными, балки долек прямые (см. рис. 4а). Электронные микрофотографии гепатоцитов крыс, получавших

доксорубин, показали дегенеративные изменения структуры клеток печени. К ним относятся вакуолизация цитоплазмы и набухание митохондрий (см. рис. 4b, d). Наличие значительной вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, протекающей по типу гидропической дистрофии, и периферическая локализация митохондрий были характерными особенностями ультраструктуры гепатоцитов в этой группе. Вероятно, что вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов является следствием набухания эндоплазматической сети.

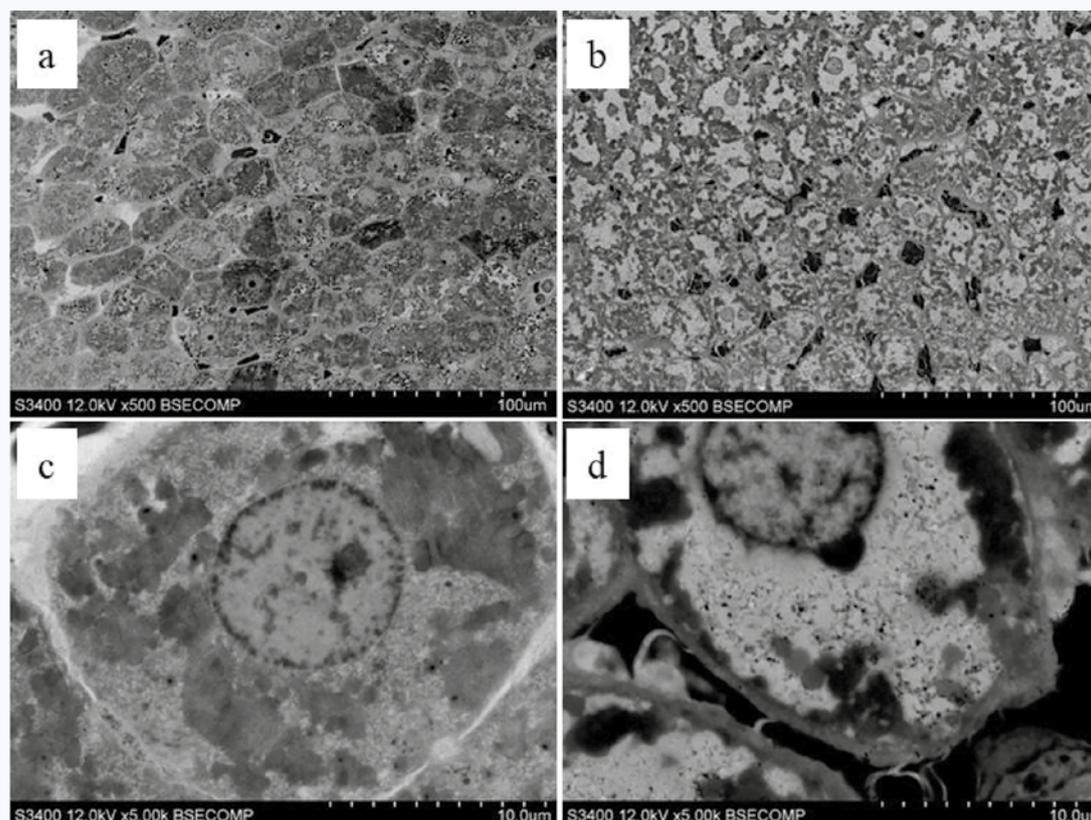


Рис. 4. Ультраструктурное строение печени крысы: а – контрольная группа, × 500; сохранность балочной структуры печени, наличие венозных и желчных капилляров, центральное расположение ядра, отсутствие кровоизлияния; б – экспериментальная группа с доксорубицином, × 500, наличие вакуолей преимущественно вблизи ядра, ядро децентрализовано; с – контрольная группа, × 5000, сохранность эндоплазматического ретикула (ЭПР), отсутствие набухания ЭПР, отсутствие вакуолизации, регулярное расположение митохондрий; d – экспериментальная группа с доксорубицином, × 5000, пристеночное расположение электронно-плотной цитоплазмы, соединяющей митохондрии

Fig. 4. Ultrastructure of the rat liver: a – control group, × 500; preservation of the membrane structure of the liver, presence of venous and bile capillaries, central location of the nucleus, absence of hemorrhage; b – experimental group with doxorubicin, × 500, the presence of vacuoles mainly near the nucleus, the nucleus is decentralized; c – control group, × 5000, preservation of the endoplasmic reticulum (ER), absence of ER swelling, absence of vacuolization, regular arrangement of mitochondria; d – experimental group with doxorubicin, × 5000, near-wall location of electron-dense cytoplasm connecting mitochondria

Обсуждение

Актуальность изучения влияния доксорубина *in vivo* объясняется важностью роли антрациклиновых препаратов в клинике, поскольку у большинства пациентов кардиотоксические эффекты развиваются спустя некоторое время после первоначального воздействия препарата. Характер воздействия доксорубина может дифференцироваться в зависимости от сроков возникновения негативных эффектов. Так, можно выделить острый (возникает непосредственно во время лечения); ранний (проявляется в течение года после терапии); поздний от-

вет (возникает через несколько лет) [10]. Поэтому важно спрогнозировать тяжесть токсических эффектов антрациклина, которая, безусловно, будет зависеть от дозировки и времени терапии.

В последние годы прослеживается тенденция к снижению дозировки и длительности времени инфузии доксорубина для предотвращения возникновения его токсических эффектов. Например, Y. Kalender и соавт. изучали гепатотоксические эффекты доксорубина в экспериментальной модели при использовании внутривенных инъекций в дозировке 5 мг/кг в неделю на протяжении 6 нед. [11]. Ученые из Словакии в своем исследовании

кардиотоксических эффектов доксорубина использовали меньшую дозировку: 7 внутривенных инъекций 2,15 мг/кг доксорубина в течение 3-недельного периода (общая кумулятивная дозировка составляла 15 мг/кг) [12]. В исследовании P.Y. Chen и соавт. была использована группа 4-недельных крыс, получавших доксорубин в дозировке 2,5 мг/кг внутривенно каждые 3 дня в течение 3 нед. [13]. Они наблюдали снижение массы сердца этих крыс, нарушение расположения кардиомиоцитов, увеличение накопления коллагеновых волокон, усиление фиброза. Однако результат эксперимента на изолированном сердце крысы не показал статистически значимых изменений сердечной функции во время воздействия доксорубина [14]. Стоит отдельно отметить работу российских исследователей. Е.Ю. Подъячева и соавт. исследовали профиль молекулярных маркеров фиброза при введении крысам линии Wistar различных доз доксорубина (кумулятивная доза 5, 10 и 15 мг/кг) [15]. Результаты исследования на основе эхокардиографии и гистохимического метода показали морфологические, в том числе фиброзные, изменения миокарда левого желудочка и развитие диастолической дисфункции у крыс экспериментальных групп.

В настоящем исследовании с помощью сканирующей электронной микроскопии была проанализирована ультраструктура сердца крысы. Нами была отмечена несвойственная нормальной морфологии сердца локализация кардиомиоцитов, структура сократительных волокон, а также нарушение организации цитоплазмы и органелл внутри кардиомиоцитов.

Известно, что доксорубин индуцирует процесс апоптоза посредством различных механизмов. Одним из таких механизмов является окислительный стресс с образованием свободных радикалов кислорода. Благодаря доксорубину, свободные радикалы накапливаются в митохондриях, далее происходит ингибирование белков, противодействующих апоптозу, активация проапоптотических белков. В итоге это приводит к дестабилизации митохондриальной мембраны, высвобождению цитохрома С и к гибели кардиомиоцитов [16]. Помимо вышеуказанного механизма важную роль в клеточном старении кардиомиоцитов, апоптозе и в целом кардиотоксичности играют такие процессы, как перегрузка кардиомиоцитов кальцием, аутофагия и ферроптоз [11].

Патологические процессы в печени и ее дисфункция влияют на физиологические процессы во всем организме в целом и в сердце в частности. В данной работе были продемонстрированы гепатотоксические эффекты субхронического воздействия малой дозы доксорубина. Известно, что депо железа находится в печени. В печени свободные радикалы, продуцируемые доксорубином, реагируют с Fe^{3+} в окислительно-восстановительной реакции. Образуется комплекс, который может восстанавливать кислород до перекиси водорода, генерировать супероксидные анионные и гидроксильные радикалы [11]. В ответ на высвобождение свободных радикалов повышается уровень антиоксидантных ферментов в печени, что указывает на гепатотоксическое действие доксорубина [11]. Естественно, гепатотоксические эффекты сопровождаются снижением функциональной способности печени, что в свою очередь приводит к выпадению значимого гуморального звена сердечно-сосудистой регуляции и гомеостаза [17]. При дисфункции печени увеличивается запас липидов, из-за чего усиливается глюконеогенез.

Далее повышается уровень глюкозы в крови, в итоге возрастает риск развития сердечной недостаточности и кардиомиопатии [17].

Микроядерный тест в ПХЭ млекопитающих обладает высоким потенциалом и специфичностью для быстрого и эффективного скрининга генотоксических эффектов различных мутагенов. Ранее мы использовали микроядерный тест для определения генотоксического потенциала митомицина С (ММС) при хроническом воздействии на мышей, *нокаутных* по гену аполипопротеина Е [18]. В настоящем исследовании мы выявили 4-кратное преобладание ПХЭ с МЯ в группе крыс линии Wistar, экспонированных доксорубином. Уровень МЯ в ретикулоцитах (ПХЭ) отражает количество хромосомных aberrаций, которые возникли в результате ошибок при репликации генетического материала и/или воздействия генотоксических агентов, каким и является доксорубин.

Интересен процесс непосредственного взаимодействия мутагена и ДНК. Согласно литературе, доксорубин является интеркалятором ДНК, предпочитающим участки с высоким содержанием оснований GC. Доксорубин образует водородные связи с гуанином на одной цепи и опосредованно через формальдегид ковалентно связывается также с гуанином на противоположной цепи [19]. Далее образуются кросс-сшивки, приводящие к двойным разрывам ДНК и, как итог, к формированию МЯ [20]. Учитывая тот факт, что кардиомиоциты являются клетками с очень низким пролиферативным потенциалом, генотоксический эффект доксорубина будет иметь накопительный характер. Возможно, накопление хромосомных aberrаций в кардиомиоцитах приводит к запуску механизма апоптоза, так как он является одним из основных путей гибели клеток с генетическими повреждениями [8].

Согласно протоколу микроядерного теста, дополнительно нами были проанализированы 200 клеток, включающие как НХЭ, так и ПХЭ, для определения нарушения эритропоэза, а также подсчитано их соотношение. Контрольная группа характеризовалась нормальным соотношением клеток, а в экспериментальной группе наблюдался явный сдвиг к преобладанию НХЭ. Снижение количества ПХЭ может происходить из-за воздействия доксорубина с последующим ингибированием деления клеток, гибели эритробластов и в конечном итоге удалением поврежденных клеток [8]. Нарушение эритропоэза, заключающееся в снижении количества незрелых эритроцитов, приводит к эритропении, характеризующейся патологическим снижением уровня эритроцитов в кровеносной системе, уменьшением количества кислорода, развитием гипоксии органов, в особенности сердца [21]. Учитывая непосредственную кардиотоксичность доксорубина, гипоксия как дополнительный фактор может увеличить риск развития заболеваний сердца.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования дают представление о подостром влиянии малой дозы доксорубина на сердце, печень и систему кроветворения крыс линии Wistar. Нами были предложены механизмы взаимодействия важных органов и систем организма, подвергшихся воздействию доксорубина, на фоне общего патологического состояния. В дальнейшем следует определить характер токсических эффектов более низких и оптимальных доз мутагена в контексте субхронического кумулятивного воздействия.

Литература / References

- Argun M., Üzüm K., Sönmez M.F., Özyurt A., Derya K., Çilenk K.T. et al. Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Anatol. J. Cardiol.* 2016;16(4):234. DOI: 10.5152/akd.2015.6185.
- Guo R., Hua Y., Ren J., Bornfeldt K.E., Nair S. Cardiomyocyte-specific disruption of Cathepsin K protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):692. DOI: 10.1038/s41419-018-0727-2.
- Anghel N., Herman H., Balta C., Rosu M., Stan M.S., Nita D. et al. Acute cardiotoxicity induced by doxorubicin in right ventricle is associated with increase of oxidative stress and apoptosis in rats. *Histol. Histopathol.* 2018;33(4):365. DOI: 10.14670/hh-11-932.
- Yu Q., Li Q., Na R., Li X., Liu B., Meng L. et al. Impact of repeated intravenous bone marrow mesenchymal stem cells infusion on myocardial collagen network remodeling in a rat model of doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Mol. Cell Biochem.* 2014;387(1–2):279–285. DOI: 10.1007/s11010-013-1894-1.
- Hajra S., Patra A.R., Basu A., Bhattacharya S. Prevention of doxorubicin (DOX)-induced genotoxicity and cardiotoxicity: Effect of plant derived small molecule indole-3-carbinol (I3C) on oxidative stress and inflammation. *Biomed. Pharmacother.* 2018;101:228–243. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.088.
- Jain A.K., Pandey A.K. *In vivo* micronucleus assay in mouse bone marrow methods. *Mol. Biol.* 2019;2031:135–146. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_7.
- Christidi E., Brunham L.R. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis.* 2021;12(4):339. DOI: 10.1038/s41419-021-03614-x.
- Boriollo M.F.G., Alves V.E., Silva T.A., Silva J.J., Barros G.B.S. Dias C.T.S. et al. Decrease of the DXR-induced genotoxicity and nongenotoxic effects of Theobroma cacao revealed by micronucleus assay. *Braz. J. Biol.* 2021;81(2):268–277. DOI: 10.1590/1519-6984.223687.
- Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A. et al. EMBEDDING and BACKSCATTERED scanning electron microscopy: a detailed protocol for the whole-specimen, high-resolution analysis of cardiovascular tissues. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:739549. DOI: 10.3389/fcvm.2021.739549.
- Robert J. Long-term and short-term models for studying anthracycline cardiotoxicity and protectors. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007;7:135–139. DOI: 10.1007/s12012-007-0022-4.
- Kalender Y., Yel M., Kalender S. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin. *Toxicology.* 2005;209(1):39–45. DOI: 10.1016/j.tox.2004.12.003.
- Ivanová M., Dvořáková I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M. et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012; 33(4):459–469. DOI: 10.1038/aps.2011.194.
- Chen P.Y., Hou C.W., Shibu M.A., Day C.H., Pai P., Liu Z.R. et al. Protective effect of Co-enzyme Q10 on doxorubicin-induced cardiomyopathy of rat hearts. *Environ. Toxicol.* 2017;32(2):679–689. DOI: 10.1002/tox.22270.
- Henderson K.A., Borders R.B., Ross J.B., Abdulalil A., Gibbs S., Skowronek A.J. et al. Integration of cardiac energetics, function and histology from isolated rat hearts perfused with doxorubicin and doxorubicin-ol; a model for use in drug safety evaluations. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2018;94(2):54–63. DOI: 10.1016/j.vascn.2018.08.004.
- Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Андреева Д.Д., Торопов Р.И., Чебуркин Ю.В., Данильчук М.С. и др. Профиль молекулярных маркеров фиброза у крыс при воздействии различных доз доксорубина. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2023;59(2):121–130. Podyacheva E.Y., Shmakova T.V., Andreeva D.D., Toropov R.I., Cheburkin Y.V., Danilchuk M.S. et al. Molecular markers profile of fibrosis in rats exposed to different doses of doxorubicin. *Žurnal évolúcijskej biokhímie i fýziológie.* 2023;59(2):121–130. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0044452923020043.
- Liao H.E., Shibu M.A., Kuo W.W., Pai P.Y., Ho T.J., Kuo C.H. et al. Deep sea minerals prolong life span of streptozotocin-induced diabetic rats by compensatory augmentation of the IGF-I-survival signaling and inhibition of apoptosis. *Environ. Toxicol.* 2016;31(7):769–781. DOI: 10.1002/tox.22086.
- Nakashima M., Nakamura K., Nishihara T., Ichikawa K., Nakayama R., Takaya Y. et al. Association between cardiovascular disease and liver disease, from a clinically pragmatic perspective as a cardiologist. *Nutrients.* 2023;15(3):748. DOI: 10.3390/nu15030748.
- Asanov M.A., Shishkova D.K., Poddubnyak A.O., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., et al. Dose-response assessment of mitomycin C genotoxic effect on ApoE knockout mice. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2023;59(5):1693–1699. DOI: 10.1134/S0022093023050198.
- Yang F., Teves S.S., Kemp C.J., Henikoff S. Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1845:84–89. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.12.002.
- Ефимов В.А., Федюнин С.В. Кросс-сшитые нуклеиновые кислоты: получение, структура и биологическая роль. *Успехи биологической химии.* 2010;50:259–302. Efimov V.A., Fediunin S.V. Cross-linked nucleic acids: production, structure and biological role *Uspekhi biologicheskoi khimii.* 2010;50:259–302. (In Russ.). DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
- Rymer J.A., Rao S.V. Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(2):161–167. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000598.

Информация о вкладе авторов

Асанов М.А. – идея работы и планирование эксперимента, написание манускрипта.
Пoddubnyak A.O. – проведение эксперимента, сбор материала.
Синицкая А.В. – статистическая обработка данных.
Хуторная М.В. – анализ цитогенетических повреждений.
Мухамадияров Р.А. – исследование ультраструктуры explantированных образцов сердца и печени методом сканирующей электронной микроскопии.
Синицкий М.Ю. – редактирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-0747-2495>.
E-mail: asmaks988@gmail.com.

Пoddubnyak Алена Олеговна, лаборант-исследователь, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0001-7388-356X>.
E-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com.

Information on the author's contribution

Asanov M.A. – idea of the work and planning of the experiment, writing the manuscript.
Poddubnyak A.O. – an experiment conduction, collecting material.
Sinitskaya A.V. – statistical data processing.
Khutornaya M.V. – analysis of cytogenetic damage.
Mukhamadiyarov R.A. – study of the ultrastructure of explanted heart and liver samples using scanning electron microscopy.
Sinitsky M.Yu. – manuscript editing.

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

Information about the authors

Maxim A. Asanov, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-0747-2495>.
E-mail: asmaks988@gmail.com.

Alena O. Poddubnyak, Research Assistant, Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-7388-356X>.
E-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com.

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-5558-3229>.
E-mail: rem57@rambler.ru.

Синицкая Анна Викторовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.
E-mail: cepoav1991@gmail.com.

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-9714-4080>.
E-mail: masha_hut@mail.ru.

Синицкий Максим Юрьевич, канд. биол. наук, и. о. заведующего лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-4824-2418>.
E-mail: max-sinitsky@rambler.ru.

 **Асанов Максим Айдарович**, e-mail: asmaks988@gmail.com.

Поступила 20.05.2024;
рецензия получена 26.06.2024;
принята к публикации 14.11.2024..

Rinat A. Mukhamadiyarov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-5558-3229>.
E-mail: rem57@rambler.ru.

Anna V. Sinitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.
E-mail: cepoav1991@gmail.com.

Mariya V. Khutornaya, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-9714-4080>.
E-mail: masha_hut@mail.ru.

Maxim Yu. Sinitsky, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4824-2418>.
E-mail: max-sinitsky@rambler.ru.

 **Maxim A. Asanov**, e-mail: asmaks988@gmail.com.

Received 20.05.2024;
review received 26.06.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-180-186>
УДК 616.894-053.8-092.9:547.979.4:615.038

Антиоксидантная активность триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера у крыс Wistar

Д.И. Поздняков^{1,2}, А.А. Вихорь¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России),

357532, Российская Федерация, Пятигорск, пр. Калинина, 11

² Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» (Пятигорский ГНИИК ФГБУ ФНКЦ МРИК ФМБА России),

357501, Российская Федерация, Пятигорск, пр. Кирова, 30

Аннотация

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) – терминальная форма деменции, лечение которой представляет собой значимую медицинскую проблему, что требует разработки новых лекарственных средств для коррекции данного состояния. Одной из таких перспективных групп могут являться антиоксиданты.

Цель исследования: в условиях экспериментальной БА оценить антиоксидантные свойства монокарбонильных аналогов куркумина.

Материал и методы. БА моделировали у крыс Wistar обоего пола путем введения агрегатов $A\beta_{1-42}$ в СА1 часть гиппокампа животных. Анализируемые соединения (1E, 4E)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он и (1E, 4E)-1,5-бис (2,4,6-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он в дозе 20 мг/кг перорально и донепезил в дозе 50 мг/кг перорально вводили на протяжении 30 дней с момента операции. По истечении указанного времени у крыс в ткани гиппокампа оценивали изменение активности ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, определяли изменение концентрации митохондриального пероксида водорода и активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой.

Результаты. В ходе исследования было показано, что применение анализируемых соединений и препарата сравнения способствовало повышению активности антиоксидантных ферментов в ткани гиппокампа у крыс, как у самок, так и самцов. При этом у животных, которым вводили (1E, 4E)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он и (1E, 4E)-1,5-бис (2,4,6-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он, активность супероксиддисмутазы достоверно ($p < 0,05$) увеличилась по отношению к группе животных получавших донепезил. На фоне введения анализируемых веществ было установлено снижение концентрации митохондриального пероксида водорода и активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, которая была достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в случае применения донепезила.

Заключение. Изучаемые монокарбонильные аналоги куркумина оказывают антиоксидантное действие в условиях экспериментальной БА, превосходя при этом препарат сравнения донепезил. На основании полученных данных можно предполагать актуальность дальнейших исследований, анализирующих монокарбонильные куркуминоиды в качестве средств патогенетической терапии БА.

Ключевые слова:	болезнь Альцгеймера; окислительный стресс; нейропротекция; куркуминоиды; крысы.
Финансирование:	исследование не имело сторонней финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	концепция работы была одобрена локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института (протокол № 8 от 07.07.2023 г.), соответствовала положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0.
Для цитирования:	Поздняков Д.И., Вихорь А.А. Антиоксидантная активность триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера у крыс Wistar. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):180–186. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-180-186 .

Поздняков Дмитрий Игоревич, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Antioxidant activity of trimethoxy-substituted monocarbonyl analogues of curcumin in experimental Alzheimer's disease in Wistar rats

Dmitriy I. Pozdnyakov^{1, 2}, Anastasiya A. Vichor¹

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (PMPPI),
11, Kalinina Ave., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

² Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (PSRIB),
30, Kirova Ave., Pyatigorsk, 357501, Russian Federation

Abstract

Introduction. Alzheimer's disease is a terminal form of dementia, the treatment of which is a significant medical problem, which requires the development of new drugs to correct this condition. Antioxidants may be one of such promising groups.

Aim: To assess the antioxidant properties of monocarbonyl analogues of curcumin in the conditions of experimental Alzheimer's disease.

Material and Methods. Alzheimer's disease was modeled in Wistar rats of both genders by injection A β_{1-42} aggregates into the CA1 part of the hippocampus of animals. The analyzed compounds are (1E, 4E)-1.5-bis (3,4,5-trimethoxyphenyl) penta-1,4-diene-3-one and (1E, 4E)-1.5-bis (2,4,6-trimethoxyphenyl) penta-1,4-diene-3-one at a dose of 20 mg/kg orally and the reference donepezil at a dose of 50 mg / kg, orally was administered for 30 days from the moment of surgery. After this time, changes in the activity of endogenous antioxidant defense enzymes: superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase were evaluated in rats in hippocampal tissue, and changes in the concentration of mitochondrial hydrogen peroxide and active products reacting with 2-thiobarbituric acid were also determined.

Results. During the study, it was shown that the use of the analyzed compounds and the reference contributed to an increase in the activity of antioxidant enzymes in hippocampal tissue in rats. At the same time, in animals (both sexes) treated by (1E, 4E)-1.5-bis (3,4,5-trimethoxyphenyl) penta-1,4-diene-3-one and (1E, 4E)-1.5-bis (2,4,6-trimethoxyphenyl) penta-1,4-diene-3-one, the activity of superoxide dismutase was higher ($p < 0.05$), than in animals treated by donepezil. Also, administration of the analyzed substances, a decrease in the concentration of mitochondrial hydrogen peroxide and active products reacting with 2-thiobarbituric acid was found, which was significantly ($p < 0.05$) lower when donepezil were administered.

Conclusion. The study showed that the monocarbonyl analogues of curcumin have an antioxidant effect in the conditions of experimental Alzheimer's disease, while surpassing the reference donepezil. Based on the obtained data, it is reasonable to assume the relevance of further studies analyzing monocarbonyl curcuminoids as a remedies of pathogenetic therapy of Alzheimer's disease.

Keywords:	Alzheimer's disease; oxidative stress neuroprotection; curcuminoids; rats.
Funding:	the study had no outside financial support.
Compliance with ethical standards:	the work was approved by the Local Ethical Committee of the Pyatigorsk medical and pharmaceutical institute (Protocol No. 8 of 07.07.2023), complied with the provisions of the EU Directive 2010/63 and the principles of ARRIVE 2.0.
For citation:	Pozdnyakov D.I., Vichor A.A. Antioxidant activity of trimethoxy-substituted monocarbonyl analogues of curcumin in experimental Alzheimer's disease in Wistar rats. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):180–186. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-180-186 .

Введение

Окислительный стресс представляет собой «универсальный» патофизиологический механизм, лежащий в основе патогенеза многочисленных, в том числе нейродегенеративных, заболеваний. В частности было показано, что окислительный стресс играет важную роль в прогрессировании болезни Альцгеймера (БА). Известно, что клетки головного мозга чрезвычайно чувствительны к действию активных форм кислорода (АФК) и, соот-

ветственно, склонны к окислительному повреждению [1]. Такая чувствительность головного мозга к окислительной модификации определяется такими факторами, как высокий уровень метаболической активности (генерация митохондриальных АФК), большое количество полиненасыщенных жирных кислот и окислительно-восстановительных реакций, обеспечивающих нейротрансмиттинг [1].

Митохондриальные АФК образуются как результат делеции электронов на уровне суперкомплексов дыха-

тельной цепи I (НАДН-дегидрогеназа) и III (убихинол-цитохром с-оксидоредуктаза). В результате образуются митохондриальный пероксид водорода, синглетный кислород, гидроксильный радикал и супероксид-анион радикал. Важно, что дисфункция комплекса III приводит к образованию АФК как в митохондриальном матриксе, так и в межмембранном пространстве. Главным внемитохондриальным источником АФК являются ферменты группы НАДФ-оксидаз, прежде всего НАДФ-оксидаза 4 [2].

Несмотря на то, что АФК выполняют множество физиологических функций, включая внутриклеточный мессенджеринг, участие в деполяризации и выживаемости нейронов, прежде всего гиппокампа, их избыток инициирует ряд патогенетических событий, приводящих к нейродегенерации при БА. Так, АФК вызывают выброс глияльными клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов, истощают запасы тиоловых групп, вторично вызывают митохондриальную дисфункцию, что истощает резервы АТФ, инактивируют мембранные АТФазы [3]. Также стоит отметить, что снижение ресурсов внутриклеточного АТФ как эндогенного гидротропного соединения способствует самоагрегации патологичных форм белков, прежде всего β -амилоида и тау-протеина, с образованием характерных для БА нейрофибриллярных включений [4].

Однако необходимо подчеркнуть, что высокие патогенные свойства АФК наблюдаются только в условиях нарушения активности системы антиоксидантной защиты клетки представленными ферментами – супероксиддисмутазой (СОД), глутатионпероксидазой (ГП), каталазой. Учитывая, что АФК и окислительный стресс играет существенную роль в патогенезе БА, многие терапевтические стратегии были направлены на коррекцию данного процесса [5].

Было показано, что антиоксидантами свойствами обладают препараты группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин), которые были одобрены для лечения БА. Также генерация АФК препятствует применению мемантина, что было доказано серией доклинических исследований. В то же время разработка новых антиоксидантов, предназначенных для терапии БА, ведется постоянно. Например, антиоксидантные свойства были продемонстрированы для ряда препаратов, применение которых при БА можно считать перспективным: α -токоферол, леналидомид, финголимод, мелатонин. Полиоксометаллаты на основе церия, марганца и кобальта также проявляли антиоксидантную активность в условиях экспериментальной БА [5].

Ранее было показано, что некоторые монокарбонильные аналоги куркумина могут являться перспективными соединениями для патогенетической коррекции БА [6], в связи с чем при проведении настоящего исследования данные соединения были выбраны в качестве анализируемых.

Цель исследования: в условиях экспериментальной БА оценить антиоксидантные свойства монокарбонильных аналогов куркумина.

Материал и методы

Работа выполнена на 100 половозрелых крысах Wistar обоего пола (самцы и самки) массой тела 220–240 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Во время эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария в по-

липропиленовых клетках по 5 особей. Полнорационный гранулированный корм и водопроводную воду животные получали *ad libitum*. В качестве подстилки использовали гранулированную фракцию твердых пород древесины, которую меняли не реже одного раза в 3 дня. Условия содержания животных: температура окружающего воздуха – 22 ± 2 °С, относительная влажность – 55–65% при 12 циклах день / ночь. Инвазивные процедуры выполнены под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата (PanReac Applichem, Испания) в дозе 350 мг/кг). Эвтаназию животных осуществляли после анестезии и забора биоматериала путем цервикальной дислокации. Концепция работы одобрена локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол № 8 от 07.07.2023 г.), соответствовала положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0.

БА воспроизводили у крыс путем прямого введения фрагментов β -амилоида 1-42 ($A\beta_{1-42}$) в СА1 часть гиппокампа (стереотаксические координаты: переднезадняя – 3,8 мм, медиально-латеральная – 2 мм, дорсально-вентральная – 2,6 мм от брегмы). Агрегаты $A\beta_{1-42}$ (Sigma-Aldrich, Германия) получали путем растворения $A\beta_{1-42}$ в смеси диметилсульфоксида (Вектон, Россия) и фосфатно-солевого буферного раствора (рН 7,4) в соотношении 1 : 10 при температуре 4 °С и непрерывном перемешивании. Агрегаты $A\beta_{1-42}$ вводили анестезированным хлоралгидратом животным при помощи микродозатора с иглой G30 в конечной концентрации 1 ммоль/л в объеме 5 мкл. Игла оставалась в месте инъекции в течение 5 мин, после чего ее извлекали. Рану ушивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода [7].

В ходе эксперимента животных разделяли на 5 равных групп ($n = 20$ каждая группа, 10 самок и 10 самцов): ЛО – ложноперированные животные, к которым применялись все последовательные операционные манипуляции за исключением введения $A\beta_{1-42}$; НК – негативный контроль (группа с экспериментальной БА, но без лечения); донепезил – группа с экспериментальной БА, получавшая донепезил (Алзепил®, ЗАО Эгис Фармацевтический завод, Российская Федерация) в дозе 50 мг/кг [6]; AZBAX4 – группа с экспериментальной БА, получавшая анализируемое соединение (1E, 4E)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он в дозе 20 мг/кг [6]; AZBAX6 – группа с экспериментальной БА, получавшая анализируемое соединение (1E, 4E)-1,5-бис (2,4,6-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он в дозе 20 мг/кг [6]. Изучаемые соединения и препарат сравнения вводили перорально через атравматичный зонд в виде тонкодисперсной суспензии на протяжении 30 дней с момента операции.

После указанного времени крыс декапитировали, извлекали головной мозг и отделяли гиппокамп, который гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1% раствора бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Германия) + 215 ммоль маннита (Sigma-Aldrich, Германия) + 1 ммоль этиленгликольтетраацетата натрия (Sigma-Aldrich, Германия) + 75 ммоль сахарозы (Sigma-Aldrich, Германия) + 20 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (Sigma-Aldrich, Германия). Гомогенат центрифугировали (центрифуга CM-50, ELMi, Латвия) в течение 2 мин при 1100 g. В полученном супернатанте оценивали изменение активности СОД, ГП, каталазы, концентрации митохондриального пероксида водорода ($MitoH_2O_2$) и активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП).

Активность СОД оценивали спектрофотометрически при 505 нм ксантин-ксантинооксидазным методом, основанном на реакции восстановления 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилтетразолия хлорида в формазан и дисмутации супероксидного радикала, образующегося в ходе окисления ксантина [8]. Активность ГП определяли при 340 нм по убыли НАДФН в сопряженной глутатионредуктазной реакции [9]. Активность каталазы оценивали спектрофотометрически по методу Эби путем измерения уменьшения поглощения раствора H_2O_2 при 240 нм [10]. Активность анализируемых ферментов выражали в Ед/мг белка. Содержание белка оценивали по методу Бредфорда, основанному на спектрофотометрической детекции изменения оптической плотности раствора красителя Comassie brilliant Blue G-250 (Sigma-Aldrich, Германия).

Концентрацию $MitoH_2O_2$ (нмоль/мл) определяли с использованием стандартного набора реагентов Amplex Red (ThermoFisher Scientific, Германия). Содержание ТБК-АП оценивали спектрофотометрическим методом при 532 нм. в реакции конденсации с 2-тиобарбитуровой кислотой и выражали в мкмоль/мг белка [11].

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Для

сравнения средних значений количественных показателей в независимых группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными парными сравнениями по критерию Ньюмена – Кейлса или критерий Краскела – Уоллиса с апостериорными парными сравнениями по критерию Данна. Парные сравнения показателей в 4 экспериментальных группах и в группе ЛО крыс осуществляли с помощью критерия Даннета. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение про / антиоксидантного баланса в ткани гиппокампа у крыс самцов с экспериментальной БА

В ходе анализа изменения активности СОД (табл. 1) было установлено, что у НК группы крыс самцов данный показатель был достоверно меньше, чем у ЛО животных на 72,5% ($p < 0,05$). Применение донепезила, а также соединений AZBAX4 и AZBAX6 способствовало повышению активности СОД в сравнении с НК группой крыс самцов на 54,4 ($p < 0,05$); 180,9 ($p < 0,05$) и 174,3% ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность СОД у животных, получавших AZBAX4 и AZBAX6, была выше по сравнению с аналогичным показателем у крыс, которым вводили донепезил, на 81,9 ($p < 0,05$) и 77,6% ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 1. Влияние анализируемых монокарбонильных аналогов куркумина и донепезила на изменение про / антиоксидантного баланса в ткани гиппокампа у крыс самцов с экспериментальной болезнью Альцгеймера

Table 1. The effect of the analyzed monocarbonyl analogues of curcumin and donepezil on the change in pro / antioxidant balance in hippocampal tissue in male rats with experimental Alzheimer's disease

Группа	ЛО	НК	Донепезил	AZBAX4	AZBAX6
СОД, Ед/мг белка	8,25 ± 0,39	2,27 ± 0,43#	3,5 ± 0,22#*	6,37 ± 0,44#*Δ	6,22 ± 0,37#*Δ
Каталаза, Ед/мг белка	0,73 ± 0,1	0,23 ± 0,09#	0,39 ± 0,07#*	0,46 ± 0,05#*	0,49 ± 0,04#*
$MitoH_2O_2$, нмоль/мг белка	0,75 ± 0,07	1,75 ± 0,2#	1,5 ± 0,10#*	1,11 ± 0,02#*Δ	1,1 ± 0,02#*Δ
ГП, Ед/мг белка	1,04 ± 0,12	0,4 ± 0,04#	0,65 ± 0,04#*	0,68 ± 0,07#*	0,72 ± 0,08#*
ТБК-АП, ммоль/мг белка	0,21 ± 0,05	1,63 ± 0,43#	1,49 ± 0,19#	0,86 ± 0,09#*Δ	0,92 ± 0,10#*Δ

Примечание: # – различия достоверны относительно ЛО группы животных (тест Даннета, $p < 0,05$); * – различия достоверны относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – различия достоверны относительно группы животных, получавших донепезил (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$). ЛО – ложнооперированные животные, НК – негативный контроль, СОД – супероксиддисмутаза, $MitoH_2O_2$ – митохондриальный пероксид водорода, ГП – глутатионпероксидаза, ТБК-АП – 2-тиобарбитуровая кислота.

Активность каталазы (см. табл. 1) у НК группы животных была на 68,1% ($p < 0,05$) ниже такового у ЛО крыс. В то же время введение животным донепезила, соединений AZBAX4 и AZBAX6 приводило к повышению активности каталазы по отношению к НК группе крыс самцов на 68,3 ($p < 0,05$); 99,3 ($p < 0,05$) и 112,2% ($p < 0,05$) соответственно.

У НК группы животных наблюдалось уменьшение активности ГП (см. табл. 1) по отношению к ЛО крысам самцам на 61,4% ($p < 0,05$), тогда как у животных, получавших донепезил, AZBAX4 и AZBAX6 активность фермента была выше по сравнению с нелечеными крысами на 61,8 ($p < 0,05$); 70,1 ($p < 0,05$) и 78,0% ($p < 0,05$) соответственно.

Также стоит отметить, что у НК группы животных содержание $MitoH_2O_2$ (см. табл. 1) было выше аналогичного у ЛО крыс в 2,4 раза ($p < 0,05$). На фоне введения донепезила, AZBAX4 и AZBAX6 концентрация $MitoH_2O_2$

уменьшилась относительно НК группы животных на 14,6; 36,7; 37,5% (для всех показателей $p < 0,05$). При этом у животных, получавших AZBAX4 и AZBAX6, содержание $MitoH_2O_2$ было меньше такового у крыс, которым вводили донепезил, на 25,9 ($p < 0,05$) и 26,8% ($p < 0,05$) соответственно.

Концентрация ТБК-АП (см. табл. 1) у НК группы крыс увеличилась в сравнении с ЛО животными в 7,8 раза ($p < 0,05$). На фоне введения соединений AZBAX4 и AZBAX6 наблюдалось снижение содержания ТБК-АП относительно нелеченых крыс на 47,1 ($p < 0,05$) и 43,8% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как применение донепезила не оказало значимого влияния на изменение концентрации ТБК-АП. При этом содержание ТБК-АП у крыс, которым вводили AZBAX4 и AZBAX6, была достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем у животных, получавших донепезил, на 41,9 и 38,3% соответственно.

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение про / антиоксидантного баланса в ткани гиппокампа у крыс самок с экспериментальной БА

Результаты данного экспериментального блока представлены в таблице 2.

У крыс самок НК группы активность СОД в ткани гиппокампа была ниже, чем у ЛО животных на 72,8% ($p < 0,05$), тогда как на фоне введения животным донепезила,

соединений AZBAX4 и AZBAX6 активность данного фермента повысилась в сравнении с НК группой крыс самок на 51,2 ($p < 0,05$); 197,5 ($p < 0,05$) и 201,7% ($p < 0,05$) соответственно. В то же время у крыс самок, которым вводили AZBAX4 и AZBAX6, активность СОД превосходила таковую у животных, получавших донепезил, на 96,2 ($p < 0,05$) и 98,9% ($p < 0,05$) соответственно. Активность СОД у крыс самок НК и ЛО групп была достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем у крыс самцов на 46,4 и 46,6% соответственно.

Таблица 2. Влияние анализируемых монокарбонильных аналогов куркумина и донепезила на изменение про / антиоксидантного баланса в ткани гиппокампа у крыс самок с экспериментальной болезнью Альцгеймера

Table 2. The effect of the analyzed monocarbonyl analogues of curcumin and donepezil on the change in pro / antioxidant balance in hippocampal tissue in female rats with experimental Alzheimer's disease

Группа	ЛО	НК	Донепезил	AZBAX4	AZBAX6
Показатели					
СОД, Ед/мг белка	4,42 ± 0,18 α	1,2 ± 0,28# α	1,82 ± 0,39#*	3,57 ± 0,12#* Δ	3,62 ± 0,15#* Δ
Каталаза, Ед/мг белка	1,04 ± 0,07	0,35 ± 0,05#	0,51 ± 0,03#*	0,59 ± 0,07#*	0,56 ± 0,09#*
MitoH ₂ O ₂ , нмоль/мг белка	0,81 ± 0,23	2,31 ± 0,35#	1,53 ± 0,11#*	1,06 ± 0,06#* Δ	1 ± 0,08#* Δ
ГП, Ед/мг белка	1,69 ± 0,11	0,49 ± 0,11#	0,9 ± 0,11#*	1,22 ± 0,13#*	1,28 ± 0,12#*
ТБК-АП, ммоль/мг белка	0,2 ± 0,07	1,23 ± 0,15#	0,92 ± 0,03#	0,63 ± 0,05#* Δ	0,66 ± 0,03#* Δ

Примечание: α – различия достоверны относительно крыс самцов (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); # – различия достоверны относительно ЛО группы животных (тест Даннета, $p < 0,05$); * – различия достоверны относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – различия достоверны относительно группы животных, получавших донепезил (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$). ЛО – ложнооперированные животные, НК – негативный контроль, СОД – супероксиддисмутаза, ГП – глутатионпероксидаза, ТБК-АП – 2-тиобарбитуровая кислота.

Активность каталазы у самок НК группы снизилась по отношению к ЛО крысам на 45,7% ($p < 0,05$). Применение донепезила способствовало повышению активности каталазы в сравнении с НК группой животных на 45,7% ($p < 0,05$), тогда как при применении AZBAX4 и AZBAX6 активность фермента повысилась на 68,6 ($p < 0,05$) и 60,0% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что достоверных отличий активности каталазы между крысами самцами и самками всех соответствующих экспериментальных групп установлено не было.

Активность ГП у крыс самок НК группы снизилась относительно ЛО животных на 71,0% ($p < 0,05$). На фоне введения крысам самкам донепезила, а также веществ AZBAX4 и AZBAX6 активность ГП увеличилась в сравнении с аналогичным показателем НК группы животных на 83,7 ($p < 0,05$); 149,0 ($p < 0,05$) и 161,2% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что активность ГП при применении соединений AZBAX4 и AZBAX6 на уровне тенденции была выше, чем у крыс самцов.

Анализируя изменение концентрации MitoH₂O₂, было установлено, что у НК группы крыс самок наблюдалось повышение данного показателя относительно ЛО животных в 2,9 раза ($p < 0,05$). В то же время на фоне введения донепезила, соединений AZBAX4 и AZBAX6 содержание MitoH₂O₂ уменьшилось относительно НК группы крыс самок на 25,2 ($p < 0,05$); 51,1 ($p < 0,05$) и 56,7% ($p < 0,05$) соответственно. При этом у крыс самок, получавших AZBAX4 и AZBAX6, концентрация MitoH₂O₂ была ниже таковой у животных, которым вводили донепезил, на 38,7 ($p < 0,05$) и 42,1% ($p < 0,05$) соответственно (см. табл. 2).

Содержание ТБК-АП у крыс самок НК группы было выше по отношению к ЛО животным в 6,5 раза ($p < 0,05$). На фоне применения веществ AZBAX4 и AZBAX6 концентрация ТБК-АП снизилась относительно НК группы крыс самок на 48,8 ($p < 0,05$) и 46,3% ($p < 0,05$) соответственно.

В то же время содержание ТБК-АП у животных, получавших AZBAX4 и AZBAX6, было ниже аналогичного у крыс самок, которым вводили донепезил, на 31,5 ($p < 0,05$) и 28,2% ($p < 0,05$) соответственно. Достоверных отличий в концентрации ТБК-АП между крысами самками и самцами, получавшими AZBAX4 и AZBAX6, установлено не было.

Обсуждение

БА – хроническое нейродегенеративное заболевание с угрожающими темпами распространения и летальности. В антирейтинге Всемирной организации здравоохранения среди 10 главных причин смертности БА занимает 7-е место, превосходя некоторые формы онкологических заболеваний. Высокая медицинская, социальная и экономическая составляющая данного заболевания делает необходимым разработку новых средств для лечения БА. При этом научные изыскания ведутся как в области таргетных иммунотерапевтических средств, нацеленных на А β (адуканумаб), так и в области изучения политаргетных соединений [12].

Одной из перспективных групп малых молекул, которые могут оказывать нейропротекторный эффект, в том числе при БА, являются монокарбонильные аналоги куркумина. Н. Hussain и соавт. (2021) продемонстрировали, что некоторые представители данной группы соединений проявляют антихолинэстеразные свойства, сопровождаемые улучшением пространственной памяти у животных [13]. Ранее проведенные исследования показали, что монокарбонил-замещенные куркуминоиды способны восстанавливать митохондриальную функцию в ткани головного мозга крыс самок с экспериментальной БА спорадического фенотипа [6], а также демонстрируют антиамилоидный потенциал в тесте *in vitro* [14]. Учитывая тесную патогенетическую взаимосвязь амилоидного каскада, митохондриальной дисфункции и окислительно-

го стресса при прогрессировании БА, можно предположить, что данные соединения будут проявлять высокую антиоксидантную активность. В данном исследовании продемонстрировано восстановление про / антиоксидантного баланса ткани гиппокампа крыс обоего пола с БА на фоне введения веществ AZBAX4 и AZBAX6. При этом необходимо отметить, что данные соединения превосходили препарат сравнения донепезил по степени влияния на изменение активности СОД и концентрации прооксидантов – $MitoH_2O_2$. Донепезил известен прежде всего как антихолинэстеразное средство, одобренное для терапии БА. В то же время в литературе встречаются сведения о его плейотропных эффектах. Т.О. Obafemi и соавт. (2021) показали, что донепезил проявляет умеренную антиоксидантную активность, тогда как его сочетанное применение с природными антиоксидантами (в данном исследовании с галловой кислотой) кратно усиливает антиокислительные свойства [15]. Аналогично было продемонстрировано синергетическое взаимодействие донепезила и кофеина [16]. Кроме того, важным моментом действия анализируемых соединений является отсутствие значимых гендерных отличий. Так, только на уровне тенденции применение исследуемых монокарбонильных аналогов куркумина способствовало увеличению активности ГП у крыс самок по сравнению с самцами.

Также стоит отметить, что изучение класса монокарбонильных куркуминоидов в качестве потенциально эффективных антиоксидантных средств ведется достаточно давно. В ряде доклинических исследований продемонстрировано, что монокарбонил-замещенные аналоги куркумина способны подавлять окислительный стресс в условиях патологического процесса различной этиологии. В частности, Y. Zhao и соавт. (2021) показали, что курсовое применение гетероциклических куркуминоидов в условиях экспериментального пародонтита способствует уменьшению концентрации малонового диальдегида, что сопровождается повышением активности антиоксидантных ферментов. При этом авторы связывали антиоксидантную активность анализируемых ими соединений с подавлением гемоксигеназы 1 типа и увеличением интенсивности реакций внутриклеточного мессенджеринга, опосредованного эритроидным ядерным белком-фактором 2 [17].

Аналогично H. Hussain и соавт. (2022) показали, что несколько низкомолекулярных монокарбонильных куркуминоидов проявляют антиоксидантную активность как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. При этом авторами продемонстрировано, что изучаемые соединения *in vitro* проявляли высокую радикал-сквенджерную активность в DPPH-тесте, тогда как *in vivo* показано повышение активности каталазы, СОД и глутатиона, на фоне снижения перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации малонового диальдегида. Важно отметить, что в данном исследовании антиоксидантные свойства монокарбонильных аналогов куркумина сопровождалось формированием нейропротективного действия, выражаемого в повышении когнитивных способностей животных в условиях экспериментальной БА [18].

Таким образом, результаты проведенного исследования сопоставимы с литературными данными и демонстрируют высокие антиоксидантные свойства монокарбонильных куркуминоидов. Необходимо подчеркнуть, что антиоксидантная активность аналогов куркумина находится в прямой взаимосвязи со структурой соединений. N. Hadzi-Petrushev и соавт. (2018) показали, что для проявления антиоксидантных свойств, в частности СОД-метической активности, в симметричную структуру монокарбонильных куркуминоидов необходимо включение электронодонорных заместителей, например, алкильного заместителя или метокси-группы, что ведет к смещению электронной плотности сопряженной π-системы с образованием стабильных органических радикалов, терминирующих свободнорадикальные процессы [19]. Учитывая, что соединения AZBAX4 и AZBAX6 представляют собой симметричные триметокси-замещенные структуры, высокая антиоксидантная активность данных веществ может быть объяснена положительным мезомерным эффектом метоксильных заместителей, что было описано ранее для группы монокарбонильных аналогов куркумина.

Стоит отметить, что положительный мезомерный эффект, реализуемый посредством электронодонорных химических группировок, оказывает влияние не только на проявление антиоксидантных свойств, но и на наличие противовоспалительной активности монокарбонильных куркуминоидов. Обширный обзор фармакологических свойств монокарбонильных аналогов куркумина, проведенный D. Shetty и соавт. (2015), показал, что бис-симметричные соединения с мезомерными заместителями в своей структуре проявляют выраженные противовоспалительные свойства. Причем данный эффект связан не с классическим механизмом – блокадой ферментов группы циклооксигеназы, а реализуется за счет подавления внутриклеточных сигнальных путей, запускаемых провоспалительными цитокинами и хемокинами, в частности фактором некроза опухоли-α [20]. В данном контексте дальнейшее изучение соединений AZBAX4 и AZBAX6 может быть сосредоточено на изучении их возможного противовоспалительного действия, что будет положительно отражаться на течении реакций нейровоспаления при БА.

Заключение

Проведенное исследование показало, что монокарбонильные аналоги куркумина AZBAX4 и AZBAX6 оказывают антиоксидантное действие у крыс с экспериментальной БА, выражаемое в восстановлении активности ферментов эндогенной антиоксидантной защиты и снижении количества прооксидантов. При этом анализируемые соединения превосходили по выраженности антиоксидантных свойств препарат сравнения донепезил. Принимая во внимание особенности структуры веществ AZBAX4 и AZBAX6, дальнейшее изучение данных соединений может быть сосредоточено на оценке их влияния на течение реакций нейровоспаления в условиях экспериментальной БА.

Литература / References

1. Dewanjee S., Chakraborty P., Bhattacharya H., Chacko L., Singh B., Chaudhary A. et al. Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2022;193(Pt_1):134–157. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032.
2. Dhapola R., Beura S.K., Sharma P., Singh S.K., Hari Krishna Reddy D. Oxidative stress in Alzheimer's disease: current knowledge of signaling pathways and therapeutics. *Mol. Biol. Rep.* 2024;51(1):48. DOI: 10.1007/s11033-023-09021-z.
3. Tang B.L. Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases. *J. Cell. Physiol.* 2020;235(11):7653–7662. DOI: 10.1002/jcp.29682.

4. Onaolapo O.J., Olofinnade A.T., Ojo F.O., Onaolapo A.Y. Neuroinflammation and oxidative stress in Alzheimer's disease: can nutraceuticals and functional foods come to the rescue? *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2022;21(2):75–89. DOI: 10.2174/1871523021666220815151559.
5. Aborode A.T., Pustake M., Awuah W.A., Alwerdani M., Shah P., Yarlaga R. et al. Targeting oxidative stress mechanisms to treat Alzheimer's and Parkinson's disease: A critical review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:7934442. DOI: 10.1155/2022/7934442.
6. Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т. Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера. *Фармация и фармакология.* 2023;11(6):471–481. Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A., Rukovitsina V.M., Oganesyana E.T. Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacy & Pharmacology.* 2023;11(6):471–481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481.
7. Kim H.Y., Lee D.K., Chung B.R., Kim H.V., Kim Y. Intracerebroventricular injection of amyloid- β peptides in normal mice to acutely induce Alzheimer-like cognitive deficits. *J. Vis. Exp.* 2016;(109):53308. DOI: 10.3791/53308.
8. Mohideen K., Chandrasekaran K., Kareema M., Jeyanthi Kumari T., Dhungel S., Ghosh S. Assessment of antioxidant enzyme Superoxide Dismutase (SOD) in oral cancer: Systematic review and meta-analysis. *Dis. Markers.* 2024;2024:2264251. DOI: 10.1155/2024/2264251.
9. Rocha D.F.A., Machado-Junior P.A., Souza A.B.F., Castro T.F., Costa G.P., Talvani A. et al. Lycopene ameliorates liver inflammation and redox status in mice exposed to long-term cigarette smoke. *Biomed. Res. Int.* 2021;2021:7101313. DOI: 10.1155/2021/7101313.
10. Hadwan M.H., Hussein M.J., Mohammed R.M., Hadwan A.M., Saad Al-Kawaz H., Al-Obaidy S.S.M. et al. An improved method for measuring catalase activity in biological samples. *Biol. Methods Protoc.* 2024;9(1):bpae015. DOI: 10.1093/biomethods/bpae015.
11. Aguilar Diaz De Leon J., Borges C.R. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *J. Vis. Exp.* 2020;(159):10.3791/61122. DOI: 10.3791/61122.
12. Beata B.K., Wojciech J., Johannes K., Piotr L., Barbara M. Alzheimer's disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1059. DOI: 10.3390/ijms24021059.
13. Hussain H., Ahmad S., Shah S.W.A. Ghias M., Ullah A., Rahman S.U. et al. Neuroprotective potential of synthetic mono-carbonyl curcumin analogs assessed by molecular docking studies. *Molecules.* 2021;26(23):7168. DOI: 10.3390/molecules26237168.
14. Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т., Плетень А.П., Прокопов А.А. и др. Аналоги халкона как потенциальные средства патогенетической терапии болезни Альцгеймера: *in vitro*-скрининг. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2024;(2):43. Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A., Rukovitsina V.M., Oganesyana E.T., Pleten A.P., Prokopov A.A. et al. Halkon analogues as potential means of pathogenetic therapy of Alzheimer's disease: *in vitro* screening. *Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2024;(2):43. DOI: 10.29296/25877313-2024-02-05.
15. Obafemi T.O., Owolabi O.V., Omiyale B.O., Afolabi B.A., Ojo O.A., Onasanya A. et al. Combination of donepezil and gallic acid improves antioxidant status and cholinesterases activity in aluminum chloride-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Metab. Brain Dis.* 2021;36(8):2511–2519. DOI: 10.1007/s11011-021-00749-w.
16. Oboh G., Ogunsuyi O.B., Olonisola O.E. Does caffeine influence the anticholinesterase and antioxidant properties of donepezil? Evidence from *in vitro* and *in vivo* studies. *Metab. Brain Dis.* 2017;32(2):629–639. DOI: 10.1007/s11011-017-9951-1.
17. Zhao Y., Zheng Z., Zhang M., Wang Y., Hu R., Lin W. et al. Design, synthesis, and evaluation of mono-carbonyl analogues of curcumin (MCACs) as potential antioxidants against periodontitis. *J. Periodontol. Res.* 2021;56(4):656–666. DOI: 10.1111/jre.12862.
18. Hussain H., Ahmad S., Shah S.W.A., Ullah A., Rahman S.U., Ahmad M. et al. Synthetic mono-carbonyl curcumin analogues attenuate oxidative stress in mouse models. *Biomedicines.* 2022;10(10):2597. DOI: 10.3390/biomedicines10102597.
19. Hadzi-Petrushev N., Bogdanov J., Krajoska J., Ilievska J., Bogdanova-Popov B., Gjorgievska E. et al. Comparative study of the antioxidant properties of monocarbonyl curcumin analogues C66 and B2BrBC in isoproteranol induced cardiac damage. *Life Sci.* 2018;197:10–18. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.01.028.
20. Shetty D., Kim Y.J., Shim H., Snyder J.P. Eliminating the heart from the curcumin molecule: monocarbonyl curcumin mimics (MACs). *Molecules.* 2014;20(1):249–292. DOI: 10.3390/molecules20010249.

Информация о вкладе авторов

Поздняков Д.И. – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи.

Вихорь А.А. – проведение эксперимента, подготовка рукописи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Поздняков Дмитрий Игоревич, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник, Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии – филиал «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России, Пятигорск, <http://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.
E-mail pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Вихорь Анастасия Алексеевна, студентка 5-го курса, лечебный факультет, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, <http://orcid.org/0009-0009-9892-0326>.
E-mail: nastyavichori@gmail.com.

 **Поздняков Дмитрий Игоревич**, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Information on the author's contribution

Pozdnyakov D.I. – development of the study concept, conducting an experiment, preparing a manuscript.

Vikhor A.A. – conducting an experiment, preparing a manuscript.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Information about the authors

Dmitriy I. Pozdnyakov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, PMPI; Leading Research Scientist, PSRIB, Pyatigorsk, <http://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.

E-mail pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Anastasiya A. Vikhor, fifth-year Student, General Medicine Faculty, PMPI, Pyatigorsk, <http://orcid.org/0009-0009-9892-0326>.

E-mail: nastyavichori@gmail.com.

 **Dmitriy I. Pozdnyakov**, e-mail pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Received 29.03.2024;
review received 13.05.2024;
accepted for publication 14.11.2024.

Поступила 29.03.2024;
рецензия получена 13.05.2024;
принята к публикации 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-187-193>
УДК 615.28.06:616.12-08-039.71

Стратификация риска и первичная профилактика кардиотоксичности химиотерапии

С.Н. Шилов¹, Е.Н. Березикова¹, Е.Т. Бобылева¹, С.В. Третьяков¹,
А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова², К.В. Копьева², А.А. Филиппов³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГМУ Минздрава России),

630091, Федерация Российская, Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),

634012, Федерация Российская, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Городская клиническая больница № 1,

630047, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Залесского, 6

Аннотация

Современные рекомендации по первичной профилактике кардиотоксичности химиотерапии основаны на стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений перед назначением противоопухолевого лечения. В предлагаемых шкалах оценки риска кардиотоксичности учитывается наличие имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, но не учитывается терапия, применяемая для этих заболеваний. Представлены два клинических случая пациентов с опухолевыми заболеваниями. У одного пациента регистрировался высокий риск кардиотоксичности, однако он получал еще до выявления опухолевого процесса в качестве лечебной стратегии ишемической болезни сердца (ИБС) β-адреноблокатор, блокатор рецепторов ангиотензина и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые рекомендуются для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. У данного пациента на фоне проводимого противоопухолевого лечения не было выявлено развития сердечной дисфункции. У другого пациента, напротив, был низкий риск кардиотоксичности, и в этой связи не назначалась кардиопротективная первичная профилактика, но, несмотря на это, на фоне проводимой химиотерапии развились признаки выраженной сердечной дисфункции. Представленные случаи подтверждают современную точку зрения о том, что препараты, ингибирующие избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, значительно снижают риск развития кардиотоксичности, несмотря на высокую вероятность ее инициации, что необходимо учитывать при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Соответственно, представляется необходимым дальнейшее совершенствование шкал для оценки риска кардиотоксичности.

Ключевые слова:	кардиотоксичность; химиотерапия; стратификация риска; профилактика.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациенты, представленные в описании данных клинических случаев, предоставили информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Бобылева Е.Т., Третьяков С.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Филиппов А.А. Стратификация риска и первичная профилактика кардиотоксичности химиотерапии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):187–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-187-193 .

Risk stratification and primary prevention of chemotherapy cardiotoxicity

Sergey N. Shilov¹, Ekaterina N. Berezikova¹, Elena T. Bobyleva¹,
Sergey V. Tretyakov¹, Aleksandr T. Teplyakov², Elena V. Grakova²,
Kristina V. Kopeva², Aleksandr A. Filippov³

¹ Novosibirsk State Medical University,
52, Krasniy pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC)
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1,
6, Zalessky str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation

Abstract

Current recommendations for the primary prevention of chemotherapy cardiotoxicity are based on stratification of the risk of cardiovascular complications before anticancer treatment is initiated. The proposed cardiotoxicity risk scores take into account the presence of existing cardiovascular diseases, but do not take into account the therapy used for these diseases. Two clinical cases of patients with tumor diseases are presented. One patient had a high risk of cardiotoxicity, but even before the detection of a tumor process, he received a β -blocker, an angiotensin receptor blocker and a statin as a treatment strategy for coronary heart disease, which are recommended for the primary prevention of cardiovascular complications of chemotherapy. In this patient, development of cardiac dysfunction during ongoing antitumor treatment was not detected. In contrast, the second patient had a low risk of cardiotoxicity and was not given cardioprotective primary prophylaxis while on chemotherapy. However, this patient developed signs of severe cardiac dysfunction. It is possible that treatment of existing cardiovascular pathology with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, β -blockers and statins significantly reduce the risk of cardiotoxicity, which must be taken into account stratifying the risk of cardiotoxicity. Accordingly, it seems necessary to further improve the scales for assessing the risk of cardiotoxicity.

Ключевые слова:	cardiotoxicity, chemotherapy, risk stratification, prevention.
Финансирование:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the patients described in these clinical cases gave an informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
Для цитирования:	Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobyleva E.T., Tretyakov S.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Filippov A.A. Risk stratification and primary prevention of cardiotoxicity of chemotherapy. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):187–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-187-193 .

Актуальность

За последние годы достигнут большой прогресс в лечении опухолевых заболеваний, все большее количество пациентов с онкологической патологией имеют большую продолжительность жизни, и процент выживших после постановки диагноза с каждым годом продолжает расти. Исходя из этих данных, нельзя поставить под сомнение тот факт, что успехи в лечении онкологии шагнули далеко вперед. Появившиеся за последние десятилетия препараты произвели настоящую революцию в лечении некоторых видов злокачественных новообразований. Новые стратегии в терапии онкологической патологии направлены на специфические молекулярные структуры, участвующие в патогенезе заболевания [1].

Благодаря существенным успехам в области лечения опухолевых заболеваний улучшились прогноз и показатели выживаемости в данной группе пациентов, однако увеличились заболеваемость и смертность пациентов вследствие побочных эффектов терапии [1, 2]. И, к со-

жалению, в настоящий момент ситуация омрачается тем, что у большого процента пациентов даже спустя несколько лет после окончания лечения развивается дисфункция сердечной мышцы, что, несомненно, снижает качество жизни и ухудшает прогноз [3, 4].

Лучевая и цитотоксическая терапия, получившая широкое применение в лечении опухолей, вызывает ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. К числу данных осложнений можно отнести артериальную гипертензию (АГ), аритмии, дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и сердечную недостаточность, которые способны манифестировать и через много лет после введения последней дозы цитостатика [3, 4]. Так, например, в зависимости от скорости введения, максимальной кумулятивной дозы и использования сопутствующих препаратов частота развития кардиомиопатии, вызванной применением антрациклинов, составляет от 9 до 18% [5]. По прошествии 2 лет после лечения смертность пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся после приема антрациклинов,

составляет 60%, что является крайне неблагоприятным прогнозом [6].

Таким образом, большой процент пациентов подвержен развитию дисфункции сердечной мышцы, развившейся в ходе лечения опухолевого заболевания, что не может не привести к неблагоприятному воздействию на эмоциональное, экономическое и социальное благополучие в данной группе пациентов, а также на их выживаемость.

Лечение доксорубицином применяется при широком спектре опухолевых заболеваний, развивающихся в детском возрасте. Значительный прогресс в лечении онкопатологии у детей увеличил показатели выживаемости, что привело к росту популяции пациентов с длительной историей последствий воздействия антрациклинов, обуславливающих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в более позднем возрасте [5].

В большом ретроспективном анализе 14 358 случаев выживших после опухолевого заболевания, перенесенного в детском возрасте, показан повышенный риск развития антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, заболевания перикарда или аномалий клапанов. В этом исследовании заболеваемость ХСН через 30 лет после диагностики опухолевого заболевания составила 4,1%, что было в 6 раз выше, чем у их братьев и сестер [7]. Среди детей, переживших рак, хроническая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность обычно клинически проявляется в возрасте 20–40 лет [7], при этом выживаемость через 10 лет после постановки диагноза ниже 50% [6].

По данным, полученным в ходе анализа регистра CARDIOTOX, проспективно оценивались 865 пациентов, проходящих противоопухолевую терапию, связанную с умеренным или высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У 38% пациентов наблюдались явления явной кардиотоксичности в течение 24 мес. наблюдения, развитие тяжелых форм сердечной недостаточности было выявлено в 3% случаев [8]. В данной группе уровень смертности составлял 23 случая на 100 пациентов в год.

Восприимчивость пациентов к химиотерапии в схемах лечения сильно различается: часть пациентов переносят терапевтическую дозу химиопрепаратов, не имея осложнений в долгосрочной перспективе, в то время как у другой группы пациентов появляются признаки сердечно-сосудистой токсичности уже после введения первой дозы препарата.

Цель: представить клинические случаи лечения опухолевых заболеваний пациентов с различными рисками развития кардиотоксичности и проявлениями сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии.

Клинические случаи

Случай 1. Пациентка 53 лет наблюдалась с диагнозом: Рак ректосигмовидного отдела ободочной кишки T4vN0M1 (HEP, PUL) IV st N-RAS, myt Her2/neu не выявлено. Субкомпенсированная толстокишечная непроходимость. Внутренний тонко-тонкокишечный свищ. Комплексное лечение в 2022 г. (25.01.2022 г. – лапароскопическая паллиативная комбинированная с резекцией подвздошной кишки + D3-лимфодиссекцией. Анастомозит тонко-тонкокишечного анастомоза. 31.01.2022 г. – лапаротомия, устранение тонкокишечной непроходимости, наложение обходного илеотрансверзоанастомоза).

В рамках комбинированного лечения онкопроцесса пациентка получила 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) «FOLFIRI» (ириротекан, лейковорин, 5-фторурацил) + бевацизумаб. Несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессировало, верифицировано метастазирование в печень, в связи с чем 03.06.2022 г. проведено оперативное лечение: неанатомическая резекция печени Sg8. ПХТ была продолжена в прежнем объеме: «FOLFIRI» + бевацизумаб в количестве 4 курсов. В условиях агрессивного течения онкозаболевания, метастазирования процесса в левое легкое 07.10.2022 г. проведена торакоскопическая резекция верхней доли левого легкого. Схема ПХТ была заменена на 4 курса «FolFOX-6» (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил).

На фоне проводимого лечения 11.01.2023 г. пациентка обратилась с жалобами на преходящее нарушение ритма сердца, сопровождающееся одышкой, а также преходящие эпизоды повышения артериального давления (АД) до 170/80 мм рт. ст. При дообследовании было отмечено снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы до 520 м на фоне повышенного уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP) – 270 пг/мл. При этом данные эхокардиографии (ЭхоКГ) не подтверждали наличия сердечной дисфункции: фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 73%, глобальная продольная деформация (GLS) – 18,5%.

По данным электрокардиографии (ЭКГ), зафиксирована синусовая аритмия 55–68 в минуту, единичные желудочковые экстрасистолы. По данным холтеровского мониторинга ЭКГ, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 уд/мин, минимальная – 47 уд/мин, максимальная – 117 уд/мин. В дневные часы ЧСС – 69 уд/мин, ночью – 63 уд/мин. Ишемические изменения ST не выявлены.

На основании клинико-инструментальных данных верифицирован диагноз: Артериальная гипертония 2, риск 3. Было назначено лечение: бисопролол 2,5 мг и периндоприл 5 мг.

Также по поводу развития на фоне ПХТ дистальной сенсомоторной полинейропатии 2-й ст. пациентке был рекомендован прием нейропротекторов.

На фоне проводимой терапии β-адреноблокатором и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) состояние больной улучшилось, стабилизировалась гемодинамика, нивелировалась одышка. Расценив улучшение самочувствия как излечение, через 3 мес. пациентка самостоятельно отказалась от дальнейшего приема кардиопротективной терапии.

После проведенных 8 курсов «FOLFIRI» + бевацизумаб и 4 курсов «FolFOX-6, на фоне отмены β-адреноблокатора и иАПФ у пациентки появилась одышка при обычной нагрузке и в покое. Тест 6-минутной ходьбы продемонстрировал отрицательную динамику – 348 м. Клиника сердечной недостаточности сопровождалась ростом уровня NTpro-BNP до 673 пг/мл, что также подтверждалось отрицательной динамикой показателей ЭхоКГ (ФВ ЛЖ снизилась до 65%, GLS – до 15,9%). При этом гемодинамика сохранялась относительно стабильной: АД – 145/75 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. ЭКГ – без особенностей. Впервые была диагностирована гиперхолестеринемия – 7,9 ммоль/л.

На основании лабораторно-инструментальных и клинических данных был верифицирован диагноз: Токсическая кардиомиопатия. Артериальная гипертония 2, риск

3. ХСН I, ФК II (NYHA). Дислипидемия. В рамках данного диагноза назначена схема терапии: бисопролол 2,5 мг, периндоприл 5 мг, аторвастатин 20 мг.

Данный клинический случай демонстрирует развитие кардиотоксичности противоопухолевых препаратов у пациентки с исходно низким прогнозируемым риском данной патологии – 2 балла (риск, связанный с пациентом (женский пол) – 1 балл, риск, связанный с препаратом (бевацизумаб) – 1 балл) в рамках отсутствия кардиопротекции в ранний период ПХТ, а также низкой приверженности к кардиопротективным препаратам на фоне продолжающейся ПХТ и развившейся АГ [3].

Представляемый далее клинический случай отличается от предыдущего исходно высоким риском развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии, обусловленным наличием сердечно-сосудистой патологии у больного.

Случай 2. Пациент 58 лет наблюдался с диагнозом: Рак желудка cT4aN+M0 III st. В рамках онкопатологии больному было назначено 6 курсов ПХТ FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил).

На момент верификации онкозаболевания пациент наблюдался у кардиолога с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Безболевого ишемия миокарда. Частая желудочковая экстрасистолия. Преходящий ускоренный идиовентрикулярный ритм. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием огибающей артерии (15.12.2022 г.). Гипертоническая болезнь 3-й ст., контролируемая, риск 4. ХСН I, ФК I (NYHA) с сохраненной ФВ (64%). Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый. Исходно риск развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии оценивался у данного пациента как высокий – 5 баллов (риск, связанный с пациентом (ХСН, ИБС, АГ) – 3 балла, риск, связанный с планируемым препаратом доцетаксел – 2 балла) [3].

В связи с сердечно-сосудистой патологией больной принимал терапию: клопидогрел – 75 мг/сут, метопролол сулцинат – 50 мг/сут, амиодарон – 200 мг/сут, лозартан – 100 мг/сут, амлодипин – 5 мг/сут, аторвастатин – 80 мг/сут, триметазидин – мг/сут. На фоне терапии сохранялись жалобы на одышку, утомляемость при нагрузке выше обычной. Тест 6-минутной ходьбы до проведения ПХТ составил 420 м. Гемодинамика была стабильной: АД – 130/70 мм рт. ст., ЧСС – 62 уд/мин, тоны ритмичные, приглушенные.

Учитывая высокий риск развития кардиотоксичности, в рамках мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы перед инициацией ПХТ в пациенту проведена ЭхоКГ (ФВ ЛЖ – 64% (Simpson), GLS – 15,8%), определен уровень NTpro-BNP – 183 пг/мл. Согласно данным липидного спектра, общий холестерин составил 3,04 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 1,6 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л. На момент обследования нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

В динамике после проведенных 6 курсов ПХТ был повторно проведен мониторинг оценки развития кардиотоксичности у данного пациента. Клинически состояние больного оставалось стабильным, отмечена повышенная утомляемость без прогрессирования одышки. Тест 6-минутной ходьбы составил 415 м. АД имело тенденцию к повышению до 140/85 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд/мин, тоны приглушенные, ритмичные. Обращало на себя внимание отсутствие снижения отрицательной динамики, по дан-

ном ЭхоКГ (ФВ ЛЖ – 64% (Simpson), GLS – 17,5%), уровень NTpro-BNP изменился незначительно – 198 пг/мл. Липидный спектр отражал прирост атерогенных фракций: общий холестерин – 4,7 ммоль/л, ЛПНП – 2,1 ммоль/л, триглицериды – 1,8 ммоль/л, что явилось поводом для назначения эзимибиба в рамках расширения липидснижающей терапии. В остальном схема терапии данного пациента осталась прежней.

Особенностью данного клинического случая является отсутствие прогрессирования исходно имеющейся сердечно-сосудистой патологии на фоне ПХТ в рамках проводимой кардиопротекции и высокой приверженности пациента к кардиопротективной терапии.

Обсуждение

До недавнего времени не существовало единого представления в отношении определения и классификации кардиотоксичности, связанной с терапией рака, особенно с точки зрения порога клинически значимой дисфункции ЛЖ, что не давало возможности напрямую сравнивать показатели кардиотоксичности между исследованиями [9]. Стремясь решить эту проблему, Международное кардиоонкологическое общество в 2022 г. опубликовало консенсус, в котором представлены рекомендации по единым критериям сердечно-сосудистой токсичности, развивавшейся на фоне терапии опухолевых заболеваний [10]. Термин «сердечная дисфункция, ассоциированная с химиотерапией рака» охватывает симптоматическую сердечную недостаточность и бессимптомную сердечную дисфункцию [10]. Последняя дополнительно определяется на основе изменений ФВ ЛЖ и классифицируется соответствующим образом: снижение ФВ ЛЖ < 40% определяется как тяжелое, 40–49% – как умеренное, тогда как легкая бессимптомная сердечная дисфункция определяется при сохраненной ФВ ЛЖ и с более 15%-м снижением GLS по отношению к исходному уровню или по повышению уровня сердечных тропонинов и / или натрийуретических пептидов [10]. Согласно Руководству Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии (2022), предпочтительным методом визуализации для диагностики и мониторинга сердечной дисфункции является трехмерная трансторакальная ЭхоКГ, а когда это невозможно – двухмерная ЭхоКГ или магнитно-резонансная томография [4]. Как следует из данного документа, кардиотоксичность может быть определена как развитие сердечной дисфункции или других форм сердечно-сосудистых патологий (миокардит, сердечные аритмии), ассоциированных с химиотерапией, которые могут проявляться клинически или могут быть обнаружены во время визуализирующих методов обследования [4].

Рекомендации по первичной профилактике кардиотоксичности основаны на базовой оценке риска кардиотоксичности перед инициацией химиотерапии. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022), при оценке риска кардиотоксичности учитываются следующие параметры: возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, данные структурно-функционального состояния миокарда, уровни биомаркеров (натрийуретические пептиды и тропонины), вида применяемого противоопухолевого препарата [4]. В «Согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» (2021) для оценки риска кардиотоксич-

ности перед противоопухолевой терапией предлагается использовать следующие критерии: вид применяемого препарата, возраст и пол пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, лечение антрациклинами в анамнезе, предшествующая или сочетанная лучевая терапия в области грудной клетки [3]. У пациентов с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности рекомендуется проводить первичную профилактику данного осложнения химиолучевой терапией.

Согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов и Евразийской ассоциации кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых осложнений до, во время и после химиотерапии, основой первичной профилактики кардиотоксичности является управление сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как ожирение, курение, АГ, физическая активность и употребление алкоголя [3, 4, 11]. Стратегии, направленные на снижение риска кардиотоксичности, включают назначение иАПФ или сартанов, β -адреноблокаторов и статинов пациентам с высоким и очень высоким риском [3, 4, 11].

Существующие подходы к профилактике и лечению дисфункции сердца, индуцированной химиотерапией, обусловлены текущим пониманием механизмов ее развития. Карведилол, блокатор β -1-, β -2- и α -1-адренорецепторов, обладает антиоксидантным действием и снижает перекисное окисление липидов. В метаанализе, включавшем 8 исследований и в общей сложности 633 пациента, одновременное с антрациклинами назначение карведилола ассоциировалось с более низкой частотой возникновения сердечной недостаточности и со снижением ФВ ЛЖ, хотя достоверность этого вывода ограничена высокой степенью гетерогенности исследуемых популяций и конечных точек [12]. Исследование OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies – профилактика дисфункции ЛЖ комбинированной терапией эналаприлом и карведилолом у пациентов, получивших интенсивную химиотерапию, для лечения злокачественных заболеваний крови) было небольшим ($n = 90$), но показало защитную роль комбинации карведилола и иАПФ эналаприла у пациентов с лейкозами, которые получали антрациклины [13].

В нескольких других исследованиях сообщалось о положительных эффектах иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II в предотвращении кардиотоксичности антрациклинов из-за их антинейрогормонального, сосудорасширяющего и, возможно, антиоксидантного и противовоспалительного действия [14–15].

В представленных нами клинических случаях у первого пациента был низкий риск кардиотоксичности, и ему не была назначена кардиопротективная первичная профилактика на фоне проводимой химиотерапии. При этом у данного пациента развились признаки выраженной сердечной дисфункции. У второго пациента, напротив,

регистрировался высокий риск кардиотоксичности, однако он получал еще до выявления опухолевого процесса в качестве лечебной стратегии ИБС β -адреноблокатор, блокатор рецепторов ангиотензина и статины, которые рекомендуются для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии у пациентов высокого и очень высокого риска [3, 4].

У данного пациента на фоне проводимого противоопухолевого лечения не было выявлено развития сердечной дисфункции. Соответственно, представляется необходимым дальнейшее совершенствование оценки риска кардиотоксичности. В предлагаемых шкалах оценки риска кардиотоксичности [3, 4] учитывается наличие имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, однако не учитывается терапия, применяемая для этих заболеваний. Представленные случаи подтверждают современную точку зрения о том, что препараты, ингибирующие избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, значительно снижают риск развития кардиотоксичности, несмотря на высокую вероятность ее инициации, что необходимо учитывать при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

При планировании химиотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нам представляется целесообразным назначение препаратов, доказавших свою кардиопротективную эффективность в рандомизированных исследованиях.

Заключение

В настоящее время проведены многочисленные доклинические исследования, которые продемонстрировали потенциальную эффективность многих молекул в снижении риска кардиотоксичности химиотерапии. Однако, в целом, качество исследований по профилактике сердечно-сосудистой токсичности остается низким, так как большинство данных получено из небольших выборочных групп с короткими периодами наблюдений. Кроме того, оптимальная стратификация риска кардиотоксичности, которая не учитывает проводимую терапию имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, и стратегия ее профилактики остаются до конца не изученными, так как различные фармакологические профилактические меры не сравнивались по эффективности, частоте побочных эффектов и влиянию на качество жизни пациентов, выживших после опухолевого заболевания.

Наконец, поскольку развитие кардиотоксичности химиотерапии по-прежнему представляет собой клиническую проблему для растущей популяции пациентов с анамнезом воздействия химиотерапии, требуется дальнейшая разработка более эффективных и безопасных профилактических подходов, основанных на оценке индивидуального риска развития и неблагоприятного течения дисфункции миокарда, индуцированной химиотерапией, а также на оценке персонализированной потенциальной эффективности применяемых кардиопротективных лекарственных средств.

Литература / References

- Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R., Atar D., Badimon L., Bax J.J., Cardinale D. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(12):2290–2309. DOI: 10.1002/ejhf.1985.
- Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Сердечно-сосудистые осложнения

у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе – антрациклиновая кардиотоксичность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2583.

Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Murkamilova Zh.A. Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2583. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2583.

3. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
4. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the Task Force on Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
5. Mancilla T.R., Iskra B., Aune G.J. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr. Physiol.* 2019;9(3):905–931. DOI: 10.1002/cphy.c180017.
6. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M., Hruban R.H., Clemetson D.E., Howard D.L. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2000;342(15):1077–84. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502.
7. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T., Mertens A.C., Mitby P., Stovall M. et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606. DOI: 10.1136/bmj.b4606.
8. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñón P., Buño Soto A., Lyon A.R., Farmakis D. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1720–1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
9. Perez I.E., Taveras Alam S., Hernandez G.A., Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2019;13:1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445.
10. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
11. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;(1):6–79. Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vicensya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V. et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022;(1):6–79. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
12. He D., Hu J., Li Y., Zeng X. Preventive use of beta-blockers for anthracycline-induced cardiotoxicity: A network meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:968534. DOI: 10.3389/fcvm.2022.968534.
13. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domènech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(23):2355–2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
14. Heck S.L., Mecinaj A., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation.* 2021;143(25):2431–2440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
15. Sobczuk P., Czerwińska M., Kleibert M., Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system—from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):295–319. DOI: 10.1007/s10741-020-09977-1.

Информация о вкладе авторов

Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Третьяков С.В. – курирование пациентов, написание текста и оформление статьи.

Бобылева Е.Т., Филиппов А.А. – подготовка и анализ клинических данных пациентов, а также подготовка предварительного варианта рукописи.

Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. – предложение концепции исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Шилов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>.
E-mail: newsib54@gmail.com.

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>.
E-mail: berezikova@ngs.ru.

Бобылева Елена Таировна, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-4223-3457>.
E-mail: lalala777elena@yandex.ru.

Третьяков Сергей Владиславович, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-9783-3206>.
E-mail: ser53953824@yandex.ru.

Information on author contributions

Berezikova E.N., Shilov S.N., Tretyakov S.V. – patients monitoring, article writing and design.

Bobyleva E.T., Filippov A.A. – patients' clinical data preparation and analysis, preliminary version of the manuscript preparation.

Tepliyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V. – study concept and its protocol.

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

Information about the authors

Sergey N. Shilov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>.
E-mail: newsib54@gmail.com.

Ekaterina N. Berezikova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>.
E-mail: berezikova@ngs.ru.

Elena T. Bobyleva, Assistant, Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-4223-3457>.
E-mail: lalala777elena@yandex.ru.

Sergey V. Tretyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-9783-3206>.
E-mail: ser53953824@yandex.ru.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>.

E-mail: vgelen1970@gmail.ru.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>.

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

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>.

E-mail: kristin-kop@inbox.ru.

Филиппов Александр Алексеевич, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, <http://orcid.org/0009-0009-4008-4839>.

E-mail: a.filippov@inbox.ru.

 **Шилов Сергей Николаевич**, e-mail: newsib54@gmail.com.

Поступила 31.08.2023;
рецензия получена 14.11.2023;
принята к публикации 14.11.2024.

Aleksandr T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>.

E-mail: vgelen1970@gmail.ru.

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>.

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

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>.

E-mail: kristin-kop@inbox.ru.

Aleksandr A. Filippov, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Novosibirsk City Clinical Hospital No 1, Novosibirsk, <http://orcid.org/0009-0009-4008-4839>.

E-mail: a.filippov@inbox.ru.

 **Sergey N. Shilov**, e-mail: newsib54@gmail.com.

Received 31.08.2023;
review received 14.11.2023;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-194-204>
УДК 616.98:578.834.1]-036.21:616-036.22:614.45(571.16)

Эпидемиологические особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Томской области в первый год пандемии

Д.Ю. Перфильева¹, В.А. Бойков¹, И.А. Деев², И.П. Шибалков³,
М.Н. Милькевич¹, С.В. Барановская¹, А.С. Сиротина¹,
М.А. Бабешина¹, Н.А. Емельянова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И. Пирогова),
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России),
127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

Аннотация

В конце декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о случаях пневмоний неизвестной этиологии. Вскоре заболевание получило официальное название «Новая коронавирусная инфекция» (COVID-19), а этиологическим агентом был назван вирус SARS-CoV-2, характеризующийся стремительным распространением, высокой изменчивостью и многообразными эпидемическими проявлениями на различных территориях.

Цель исследования: выявить эпидемиологические особенности распространения COVID-19 на территории Томской области в первый год пандемии.

Материал и методы. Проведено описательное эпидемиологическое исследование на территории Томской области в 2020 г. Проанализированы сведения о случаях COVID-19 по данным федерального регистра лиц, больных COVID-19, формы федерального статистического наблюдения N 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Оценка полученных данных выполнена методом ретроспективного эпидемиологического анализа с последующей статистической обработкой.

Результаты. В связи с угрозой завоза и распространения COVID-19 на территории Томской области, распоряжением Администрации Томской области 31 января 2020 г. утвержден План организационных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV. Первый год пандемии COVID-19 характеризовалась волнообразным течением и значительными колебаниями заболеваемости в различные ее периоды. Клинические проявления COVID-19 регистрировались у 91,2% заболевших. Состав заболевших характеризовался преобладанием женщин (56,8%) по сравнению с мужчинами (43,2%). Летальность населения по причине COVID-19 составила 0,9%. В целом, 74,3% пациентам с COVID-19 медицинская помощь оказывалась в амбулаторных условиях. Мощность коечного фонда к концу первого года пандемии в Томской области достигала 2810 койко-мест. Максимальный охват тестированием населения для идентификации SARS-CoV-2 наблюдался на 46–47-й календарной неделе, что соответствовало максимальному подъему заболеваемости COVID-19 среди совокупного населения.

Выводы. В первый год пандемии COVID-19 на территории Томской области можно выделить следующие эпидемиологические особенности: отсутствие сезонности; преобладание в структуре заболевших пациентов, имеющих клинические проявления COVID-19; преобладание пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях; вовлечение в эпидемический процесс в большей степени пациентов в возрасте 50–64 лет; преобладание мужчин в возрасте 65 лет и старше среди умерших по причине COVID-19.

Перфильева Дарья Юрьевна, e-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Ключевые слова:	COVID-19; новая коронавирусная инфекция; эпидемический процесс; противоэпидемические мероприятия; эпидемиологические особенности; реагирование.
Финансирование:	исследование не имело финансовой поддержки.
Для цитирования:	Перфильева Д.Ю., Бойков В.А., Деев И.А., Шибалков И.П., Милькевич М.Н., Барановская С.В., Сиротина А.С., Бабешина М.А., Емельянова Н.А. Эпидемиологические особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Томской области в первый год пандемии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):194–204. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-194-204 .

Epidemiological features of the spread of new coronavirus infection (COVID-19) in the Tomsk region in the first year of the pandemic

Daria Yu. Perfileva¹, Vadim A. Boykov¹, Ivan A. Deev², Ivan P. Shibalkov³, Maksim N. Milkevich¹, Svetlana V. Baranovskaya¹, Alina S. Sirofina¹, Marina A. Babeshina¹, Nadezhda A. Emelyanova¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovsky tr., Tomsk, 634050, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ Russian Research Institute of Health (RIH), 11, Dobrolubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

Abstract

Introduction. At the end of December 2019 the World Health Organization (WHO) announced cases of pneumonia of unknown etiology. Soon, the disease received the official name “New coronavirus infection” (COVID-19), and the etiological agent was named the SARS-CoV-2 virus, characterized by rapid spread, high variability and diverse epidemic manifestations in various territories.

Aim: To identify the epidemiological features of the spread of COVID-19 in the Tomsk region in the first year of the pandemic.

Material and Methods. A descriptive epidemiological study was conducted in the Tomsk region in 2020. Information on COVID-19 cases was analyzed according to the federal register of persons with COVID-19, federal statistical observation form N 12 “Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization”. The assessment of the obtained data was carried out using the method of retrospective epidemiological analysis with subsequent statistical processing.

Results. In connection with the threat of importation and spread of COVID-19 on the territory of Tomsk region, the order of the Administration of Tomsk region on January 31, 2020 approved the Plan of organizational sanitary and anti-epidemic (preventive) measures to prevent the importation and spread of a new coronavirus infection caused by 2019-nCoV. The first year of the COVID-19 pandemic was characterized by a wave-like course and significant fluctuations in morbidity during its different periods. Clinical manifestations of COVID-19 were registered in 91.2% of the diseased. The composition of patients was characterized by the prevalence of women (56.8%) compared to men (43.2%). The population mortality rate due to COVID-19 was 0.9%. In general, 74.3% of patients with COVID-19 received medical care in outpatient conditions. The capacity of the bed fund by the end of the first year of the pandemic in Tomsk region reached 2810 beds. The maximum coverage of population testing for SARS-CoV-2 identification was observed in the 46–47 calendar week, which corresponded to the maximum rise in COVID-19 morbidity among the total population.

Conclusion. In the first year of the COVID-19 pandemic in Tomsk region, the following epidemiologic features can be distinguished: absence of seasonality; prevalence of patients with clinical manifestations of COVID-19 in the structure of the diseased; prevalence of patients requiring medical care in outpatient settings; involvement of patients aged 50–64 years in the epidemic process to a greater extent; prevalence of men aged 65 years and older among those who died due to COVID-19.

Keywords:	arterial hypertension; cardiovascular risk; cardiac ischemia; fractional coronary reserve; coronary microvascular dysfunction. COVID-19; new coronavirus infection, epidemic process, anti-epidemic measures, epidemiological features, response.
Funding:	the study did not have financial support.

For citation:

Perfileva D.Yu., Boykov V.A., Deev I.A., Shibalkov I.P., Milkevich M.N., Baranovskaya S.V., Sirotnina A.S., Babeshina M.A., Emelyanova N.A. Epidemiological features of the spread of new coronavirus infection (COVID-19) in the Tomsk region in the first year of the pandemic. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):194–204. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-194-204>.

Введение

В конце декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о случаях пневмоний неизвестной этиологии, зарегистрированных в г. Ухань провинции Хубэй Китая. Первые случаи заражения были связаны с оптовым рынком морепродуктов Хуанань, а средний инкубационный период составлял 5,2 дня [1]. Несмотря на проводимые профилактические и противоэпидемические мероприятия, наблюдалось эпидемическое распространение вируса во многих странах мира, что предопределило чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение. Вскоре заболевание получило официальное название «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)», а этиологическим агентом по результатам генетического секвенирования был назван вирус SARS-CoV-2. Учитывая быстрое распространение вируса, отсутствие специфических методов лечения и профилактики, а также высокий уровень летальности, 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19 [2]. Уже к середине марта 2020 г. в эпидемический процесс COVID-19 было вовлечено более чем 160 стран [3].

Ситуация по мировому распространению нового вируса развивалась стремительно. В ходе успешной адаптации наблюдалось изменение генома SARS-CoV-2, что отразилось на проявлениях эпидемического процесса, в частности, на степени контагиозности нового варианта вируса [4]. Так, в первый год пандемии особую настороженность вызывали прежде всего варианты SARS-CoV-2 альфа («британский»), бета («южноафриканский»), гамма («бразильский») и дельта («индийский») [5]. К концу 2020 г. в топ-5 стран по абсолютному количеству заболевших COVID-19 вошли США, Индия, Бразилия, Российская Федерация (РФ) и Великобритания [2].

В РФ первые случаи COVID-19 были зарегистрированы 31 января 2020 г. В целом в первый год пандемии было зафиксировано два подъема заболеваемости среди населения – с апреля по июнь и с октября по декабрь [6]. На первых этапах роста заболеваемости COVID-19 отсутствовала информация о биологических особенностях возбудителя, закономерностях развития эпидемического процесса, что затрудняло организацию целенаправленных профилактических и противоэпидемических мер. Вместе с тем в РФ с начала пандемии был определен курс на реализацию принципов «опережающего реагирования» и этапности введения мероприятий с учетом развития эпидемического процесса в конкретном регионе [7]. В этой связи важное значение приобретает изучение региональных особенностей эпидемического процесса COVID-19, что позволяет оценить эпидемический потенциал территории, закономерности распространения возбудителя, эффективность проводимых мероприятий с целью формирования приоритетных направлений реагирования для новых эпидемиологических угроз.

Цель исследования: выявить эпидемиологические особенности распространения COVID-19 на территории Томской области в первый год пандемии.

Материалы и методы

Проведено описательное эпидемиологическое исследование на территории Томской области в 2020 г. Проанализированы сведения о случаях COVID-19 по данным федерального регистра лиц, больных COVID-19, формы федерального статистического наблюдения N 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». В 2020 г. численность населения Томской области составила 1 079 271 человек, в том числе городского населения – 781 457 человек (72,4% общей численности), сельского – 297 814 человек (27,6% общей численности).

Оценка полученных данных выполнена методом ретроспективного эпидемиологического анализа с последующей статистической обработкой. Исследование включало расчет интенсивных (показатель числа обследованных лиц на 100 тыс. населения, заболеваемость на 100 тыс. населения) и экстенсивных показателей (доля, %), уровня летальности, темпа прироста / снижения тенденции, удельного веса госпитализированных пациентов, показателя свободного коечного фонда для лечения больных COVID-19.

Результаты

В связи с угрозой завоза и распространения COVID-19 на территории Томской области, распоряжением Администрации Томской области 31 января 2020 г. утвержден План организационных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV, на территории Томской области. Распоряжением Администрации Томской области от 16 марта 2020 г. № 139-ра «О дополнительных мерах по снижению рисков завоза и распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)» введен режим самоизоляции на дому лиц, пребывающих из неблагоприятных по COVID-19 территорий, в течение 14 дней со дня приезда. 18 марта 2020 г. на территории Томской области введен режим функционирования «повышенной готовности» для органов управления сил и средств территориальной подсистемы единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайной ситуации Томской области. Департаменту здравоохранения Томской области рекомендовано организовать работу медицинских организаций (МО) с приоритетом оказания медицинской помощи на дому, а также обеспечить готовность МО к приему и оперативному оказанию медицинской помощи больным с респираторными симптомами. Распоряжениями Департамента здравоохранения Томской области от 17 марта 2020 г. № 232, 18 марта 2020 г. № 233 определен порядок организации работы МО в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения COVID-19, в том числе план перепрофилирования коек для лечения пациентов с COVID-19. Для госпитализации пациентов старше 18 лет на начальном этапе было определено 280 коек, для госпитализа-

ции детей – 50 коек и для госпитализации беременных женщин – 22 койки.

Согласно форме федерального статистического наблюдения N 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за первый год пандемии на территории Томской области было зафиксировано 39 993 случаев COVID-19, показатель заболеваемости составил 3721,0 на 100 тыс. населения (рис. 1). Дополнительно под наблюдением при подозрении на COVID-19 находилось 51 344 человек, при этом преобладали лица в возрасте 18 лет и старше. Носительство возбудителя COVID-19 было выявлено у 5703 человек, под наблюдением при установленном контакте с больным COVID-19 находились 55 489 человек (таблица). В 2020 г. уровень летальности от COVID-19 составил 0,9%, в структуре преобладали лица старше 65 лет (69,0%). В гендерной структуре умерших 53,7% составили мужчины, 46,3% женщины.

Первый случай COVID-19 на территории Томской области был зарегистрирован 26 марта 2020 г. (13-я ка-

лендарная неделя). Март (10–13-я календарные недели) и апрель (14–18-я календарные недели) характеризовались преимущественно спорадической заболеваемостью. Уровень заболеваемости совокупного населения в данные месяцы составил 0,2 и 8,0 на 100 тыс. населения соответственно. Распоряжением Администрации Томской области от 27 марта 2020 г. № 190-ра временно приостановлена деятельность объектов массового отдыха, общественного питания, проведение развлекательных и досуговых мероприятий.

Постановлением Главного государственного санитарного врача Томской области от 21 апреля 2020 г. № 1242/1 запрещена плановая госпитализация пациентов в МО, диспансеризация, посещение пациентами всех амбулаторно-поликлинических МО в плановом порядке, приостановлена плановая иммунизация взрослого населения, организована работа МО «стационарного типа» в режиме инфекционных стационаров. Ограничения на передвижение граждан, находящихся на территории Томской области, были введены 31 марта 2020 г.

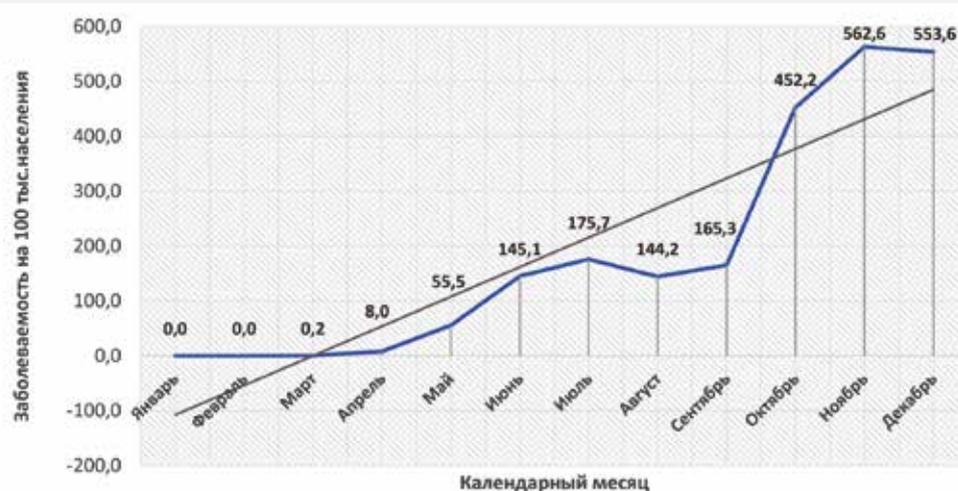


Рис. 1. Динамика заболеваемости COVID-19 совокупного населения Томской области в 2020 г. (показатель на 100 тыс. населения)
Fig. 1. Dynamics of COVID-19 incidence in the total population of the Tomsk region in 2020 (rate per 100 thousand population)

Таблица. Дополнительные поводы обращений за медицинской помощью, связанные с COVID-19, на территории Томской области

Table. Additional reasons for seeking medical help related to COVID-19 in the Tomsk region

Наименование	Код МКБ-10	Дети (0–14 лет включительно)	Дети (15–17 лет включительно)	Взрослые 18 лет и более	Всего
Наблюдение при подозрении на COVID-19	Z03.8	16 836	2 639	31 869	51 344
Скрининговое обследование с целью выявления COVID-19	Z11.5	3 579	1 051	22 260	26 890
Контакт с больным COVID-19	Z20.8	19 405	2 858	33 226	55 489
Носительство возбудителя COVID-19	Z22.8	1 220	253	4 230	5 703

С мая (19–22-я календарные недели) наблюдалась ежедневная регистрация случаев COVID-19 среди совокупного населения Томской области. На 19-й календарной неделе мая был зарегистрирован 91 случай заражения COVID-19, темп прироста составил 75,0%. Среднемесячный уровень заболеваемости достиг 55,5 на 100 тыс. населения. Наибольший уровень заболеваемости был отмечен в возрастной категории 50–64 лет, наименьший – среди детей 7–14 лет (рис. 2). Наибольший удельный вес заболевших среди женского населения наблюдался в

возрастной категории 50–64 лет, тогда как среди мужского населения возраст заболевших чаще всего составлял 30–39 лет. В 78,9% зарегистрированных случаев у пациентов наблюдались респираторные симптомы, в связи с чем был выставлен диагноз «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденный случай», 21,1% составили бессимптомные носители с диагнозом «Z22.8 Носительство возбудителя болезни». В мае госпитализация потребовалась 57,6% пациентов, в то время как 42,4% больных находились на амбулаторном лечении.

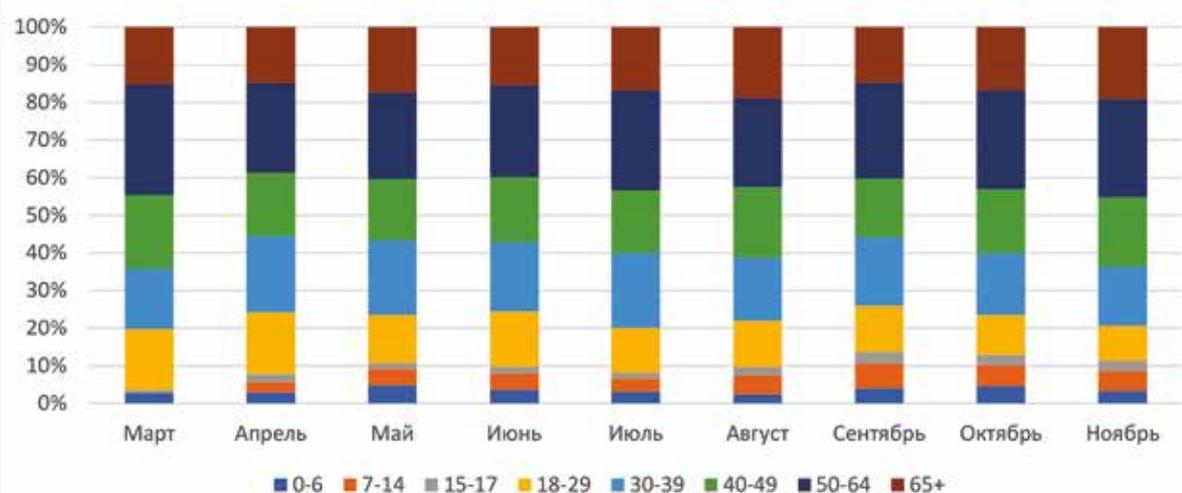


Рис. 2. Помесячная возрастная структура заболевших COVID-19 на территории Томской области в 2020 г.
Fig. 2. Monthly age structure of COVID-19 cases in the Tomsk region in 2020

На 22-й календарной неделе отмечался темп прироста новых случаев COVID-19 на уровне 25,7%. До 15 мая на территории Томской области с целью организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в стационарных условиях было развернуто 541 койко-место (рис. 3). С 15 мая с учетом быстрого роста заболеваемости COVID-19 потребовалось дополнительное перепрофилирование коечного фонда до 1 082 коек. Показатель свободного коечного фонда на конец месяца составил 57,1% (рис. 4). Охват тестированием населения на COVID-19 по сравнению с началом месяца вырос в 1,5 раза и достиг к концу месяца 179,25 на 100 тыс. населения (рис. 5). Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 № 5 впервые были утверждены санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой

коронавирусной инфекции (COVID-19)», определившие порядок мероприятий, направленных на предупреждение распространения COVID-19 и противоэпидемические мероприятия в отношении COVID-19.

В июне (23–25-я календарные недели) на территории Томской области отмечалось стремительное ускорение эпидемического процесса. Наблюдалось увеличение темпов лабораторного обследования на COVID-19 совокупного населения; так, к концу июня охват тестированием составил 248,61 на 100 тыс. населения. Максимальный темп прироста новых случаев заболевания пришелся на 25-ю календарную неделю и составил 47,9%. Заболеваемость среди совокупного населения составила 145,1 на 100 тыс. населения. В целом, заболеваемость среди женского населения оказалась выше, чем среди мужского.

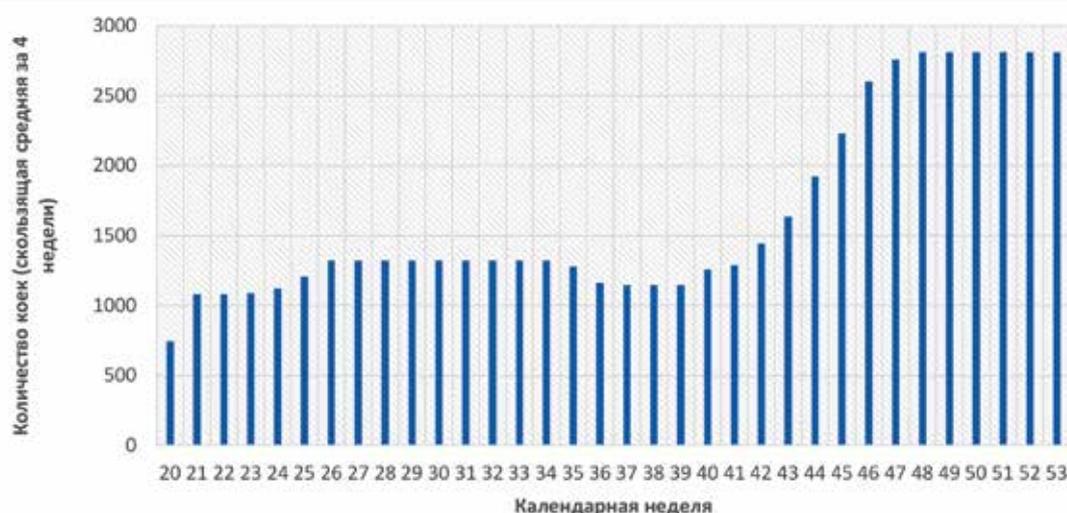


Рис. 3. Динамика коечного фонда, перепрофилированного для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, на территории Томской области в 2020 г.
Fig. 3. Dynamics of hospital beds repurposed to provide medical care to patients with COVID-19 in the Tomsk region in 2020

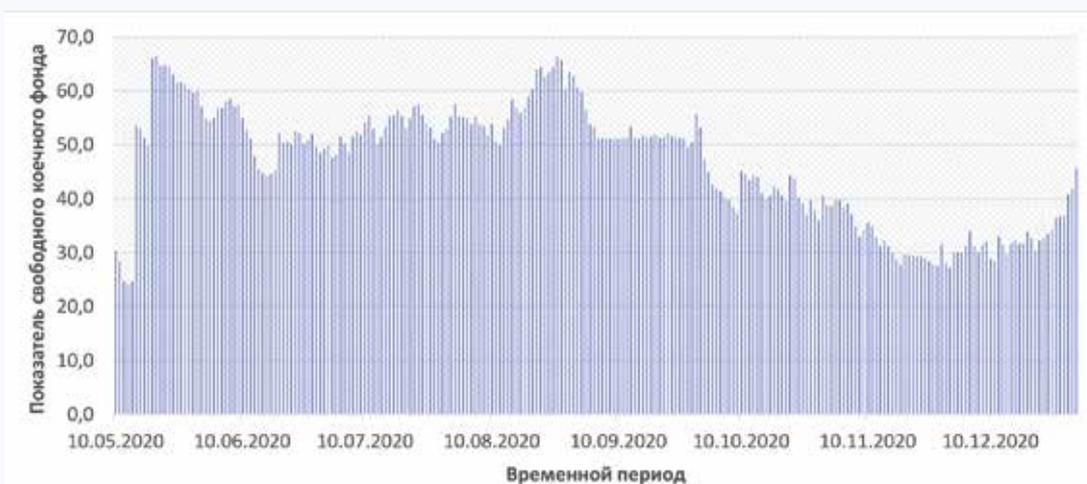


Рис. 4. Динамика показателя свободного коечного фонда для лечения больных COVID-19 на территории Томской области в 2020 г.

Fig. 4. Dynamics of the indicator of free bed capacity for the treatment of patients with COVID-19 in the Tomsk region in 2020

При этом наибольший показатель заболеваемости отмечался среди женщин 50–64 лет. В структуре заболевших мужского пола преобладали пациенты 30–39 и 50–64 лет. Наблюдалось уменьшение доли бессимптомных носителей вируса – диагноз Z22.8 был поставлен в 14,9% от всех зарегистрированных случаев. Отмечено, что удельный вес пациентов (53,4%), получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в июне был выше по сравнению с госпитализированными пациентами (46,6%). К концу июня в МО Томской области для госпитализации лиц с COVID-19 было репрофилировано 1 322 койки, показатель свободного коечного фонда варьировал от 44,3 до 58,6%, медиана абсолютного числа госпитализаций пациентов с COVID-19 составила 618,0 [489,0; 650,0]. На 26-й календарной неделе наблюдался темп снижения случаев COVID-19, равный 8,3%.

Постановлением Главного государственного санитарного врача по Томской области от 31.07.2023 г. № 5829 в июле возобновлено оказание плановой медицинской помощи с соблюдением профилактических и противо-

эпидемических мер. На 28–29-й календарных неделях был отмечен темп прироста новых случаев заболевания до 10,6%. В последующие две недели было выявлено снижение случаев заражений, темп убыли составлял 5,2 и 11,0% соответственно. Показатель заболеваемости COVID-19 в июле на территории Томской области составил 175,7 на 100 тыс. населения. В структуре заболевших преобладали женщины (57%). Среди женского населения наибольшая заболеваемость отмечалась в возрастной группе 40–49 лет, среди мужского – в возрастной группе 18–29 лет. Наименьшая заболеваемость была отмечена среди девочек 7–14 лет. Удельный вес больных с диагнозом U07.1 вырос до 96,6% по сравнению с 85,1% в июне. Наблюдался рост удельного веса пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (60,8%). Следует отметить увеличение темпов тестирования населения на COVID-19; так, к концу месяца охват лабораторным исследованием для выявления РНК SARS-CoV-2 составил 313,65 на 100 тыс. населения.

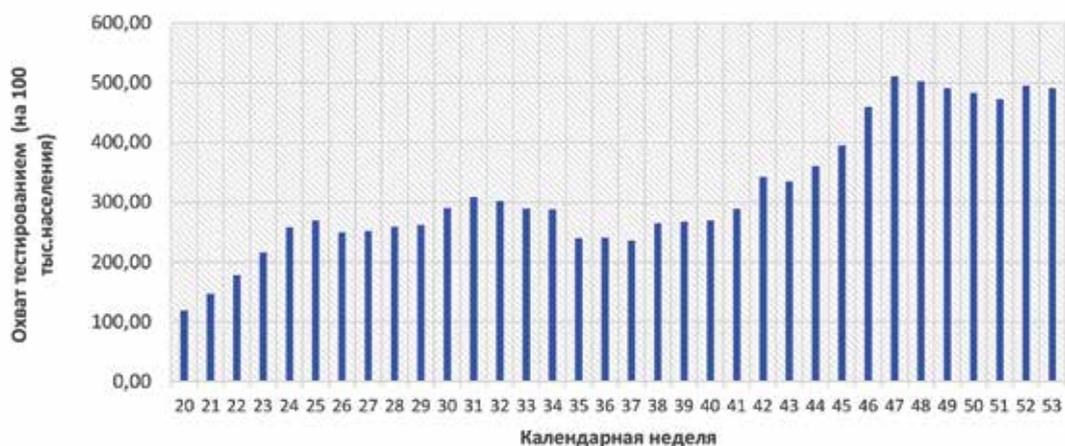


Рис. 5. Динамика уровня охвата лабораторными исследованиями населения Томской области для идентификации возбудителя COVID-19 в 2020 г.

Fig. 5. Dynamics of the level of laboratory testing coverage of the population of the Tomsk region to identify the causative agent of COVID-19 in 2020

В августе (32–35-я календарные недели) на территории Томской области было отмечено снижение числа заболевших с последующим ростом. Наибольший темп убыли (12,7%) наблюдался на 34-й календарной неделе, с 36-й недели отмечается активный темп прироста случаев заболевания на уровне 28,8%. Уровень заболеваемости населения в августе составил 144,2 на 100 тыс. населения. В структуре заболевших по-прежнему преобладали женщины (52,8%). Удельный вес заболевших как среди мужчин, так и среди женщин, был максимальным в возрастной категории 50–64 лет и составил 25,0 и 28,0% соответственно. Удельный вес больных с диагнозом U07.1 по сравнению с предыдущим месяцем вырос на 1,7% и составил 98,3%. Соотношение числа пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях, оставалось на прежнем уровне – 61,1 и 38,9% соответственно. К концу августа для пациентов с COVID-19 было развернуто 1 247 коек, при этом показатель свободного коечного фонда варьировал от 57,5 до 60,6%.

Сентябрь (36–40-я календарные недели) характеризовался постепенным увеличением числа случаев COVID-19. Прирост новых случаев COVID-19 на 36-й неделе составил 28,8% и достиг к 40-й календарной неделе 32,3%. Среднемесячная заболеваемость населения в сентябре составила 165,3 на 100 тыс. населения. Высокие показатели заболеваемости отмечались среди мужчин старше 65 лет. Наименьший показатель заболеваемости зарегистрирован среди детей 0–6 лет. Отмечен подъем заболеваемости детей школьного возраста. В гендерной структуре заболевших преобладали женщины (55,1%). Было установлено снижение удельного веса пациентов с диагнозом U07.1 до 92,8%. Доля пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях, оставалась неизменной на уровне 61,4 и 38,6% соответственно. К концу месяца охват тестированием населения на COVID-19 определялся на уровне 268,38 на 100 тыс. населения. За данный период времени медиана случаев госпитализаций пациентов с COVID-19 составила 558,5 [554,0; 560,0]. К 30 сентября коечный фонд для госпитализации пациентов с COVID-19 был увеличен до 1 322 койки.

Выраженное ускорение эпидемического процесса произошло в октябре (40–44-ю календарные недели), уровень заболеваемости составил 452,2 на 100 тыс. населения. Наибольший темп прироста новых случаев был отмечен на 2-й неделе месяца (38,0%). В гендерно-возрастной структуре заболевших наибольшая заболеваемость отмечена среди женщин возрастных категорий 40–49 и 50–64 лет. Наименьшая заболеваемость по-прежнему наблюдалась среди детей 0–6 лет. Удельный вес заболевших женщин вырос до 57,3%. Снижился до 90,4% удельный вес больных с диагнозом U07.1. Наблюдалось увеличение удельного веса пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (81,4%). Был отмечен рост темпов тестирования населения на COVID-19, к концу октября охват достиг 378,62 на 100 тыс. населения. К концу месяца наблюдался рост числа госпитализаций пациентов с COVID-19. Так, если на 1 октября показатель свободного коечного фонда был на уровне 47,2%, то к концу месяца данный показатель снизился до 38,9%. На территории Томской области наблюдалось дополнительное перепрофилирование коечного фонда до 2 056 койко-мест.

В ноябре была выявлена максимальная за 2020 г. совокупная заболеваемость среди населения Томской области в размере 562,6 на 100 тыс. населения. Далее наблюдался период эпидемического снижения заболеваемости COVID-19. На 47–48-й календарных неделях темп убыли новых случаев COVID-19 составил 2,1 и 3,7% соответственно. При этом отмечалась тенденция роста заболеваемости среди лиц 50 лет и старше. Также был зарегистрирован рост заболеваемости среди детей 0–6 лет. Удельный вес пациентов с диагнозом U07.1 в ноябре составил 89,5%. Удельный вес пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, снизился до 77,8%, при этом наблюдался рост числа пациентов, требующих госпитализации. К концу ноября коечный фонд МО для лечения пациентов с COVID-19 в стационарных условиях составил 2810 койки. При этом в ноябре наблюдалось максимальное снижение показателя свободного коечного фонда до 27,3%.

Декабрь (49–53-й календарные недели) отличался снижением количества новых случаев COVID-19, заболеваемость составила 553,6 на 100 тыс. населения. Было отмечено снижение заболеваемости во всех возрастных категориях. В гендерно-возрастном составе преобладали пациенты 50–64 лет, при этом удельный вес заболевших женщин вырос до 57,9%. Зарегистрировано увеличение до 93,7% удельного веса больных с наличием респираторных симптомов с диагнозом U07.1. На конец календарного года показатель свободного коечного фонда составил 41,9%, охват тестированием населения на COVID-19 был на уровне 489,63 на 100 тыс. населения.

Таким образом, в 2020 г. на территории Томской области условно можно выделить «две волны» эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. В первый период с 19-й по 34-ю календарную неделю наблюдался плавный подъем заболеваемости с выходом на плато (25–29-я календарные недели) и последующим спадом. Вторая волна заболеваемости характеризовалась более резким подъемом заболеваемости, начиная с 35-й календарной недели, и стремительным спадом на 53-й календарной неделе. В первый год пандемии COVID-19 на территории Томской области можно выделить следующие эпидемиологические особенности:

1. Отсутствие сезонности, которая характерна для большинства инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем.
2. Клинические проявления COVID-19 регистрировались у 91,2% заболевших, в то время как 8,8% пациентов являлись бессимптомными носителями.
3. В целом, 74,3% пациентов медицинская помощь оказывалась в амбулаторных условиях, 25,7% пациентов потребовалась госпитализация в медицинские организации Томской области.
4. Наиболее вовлеченными в эпидемический процесс COVID-19 на территории Томской области в 2020 г. были пациенты в возрасте 50–64 лет. При этом наблюдалось отсутствие значительных гендерно-возрастных различий в структуре заболевших COVID-19 в отдельные месяцы.
5. Летальность населения по причине COVID-19 составила 0,9%. Среди умерших преобладали мужчины в возрасте 65 лет и старше.
6. Динамика перепрофилирования коечного фонда для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в стационарных условиях была прямо пропорциональна тенденции роста заболеваемости среди со-

вокупного населения. Мощность коечного фонда к концу года составила 2 810 койко-мест.

7. Максимальный охват тестированием населения для идентификации SARS-CoV-2 наблюдался на 46–47-й календарной неделе, что соответствовало максимально-му подъему заболеваемости COVID-19 среди совокупного населения.

Обсуждение

Стремительное распространение COVID-19 затронуло все сферы общества. В РФ постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 г. № 2 «О мероприятиях по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV» был обозначен комплекс организационных мероприятий по недопущению завоза и распространения COVID-19, включающий утверждение региональных планов организационных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Вскоре 31.01.2020 г. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 3 «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по недопущению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV» введены дополнительные противоэпидемические меры, в том числе обеспечение подготовки мест для организации непрерывного медицинского наблюдения граждан, пребывающих из неблагополучных по COVID-19 территорий. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 02.03.2020 г. № 5 «О дополнительных мерах по снижению рисков завоза и распространения COVID-2019» высшим должностным лицам субъектов РФ определено с учетом складывающейся эпидемиологической ситуации и прогноза ее развития своевременно вводить ограничительные мероприятия в регионах РФ.

Первый пациент с COVID-19 в РФ был зарегистрирован 2 марта 2020 г. [8]. В Сибирском федеральном округе первые случаи заболевания пришлись на вторую половину марта: Новосибирская область – 20 марта 2020 г., Томская область – 26 марта 2020 г., Иркутская область – 30 марта 2020 г. С 30 марта 2020 г. было прекращено транспортное сообщение с иностранными государствами, изданы распоряжения Правительства РФ, в соответствии с которыми ограничены въезд в РФ иностранными гражданам и движение через наземные пункты пропуска через государственную границу РФ. Согласно статистическим данным, характеризующим показатели заболеваемости населения РФ за 2020–2021 гг., в первый год пандемии в РФ было зарегистрировано 4 966 644 случаев COVID-19, показатель заболеваемости совокупного населения составил 3 391,1 на 100 тыс. населения, что меньше по сравнению с заболеваемостью на территории Томской области. Динамика распространения COVID-19 в Томской области отличалась неравномерностью с выраженными периодами подъема и снижения. Данная тенденция отмечалась и в других регионах РФ, в целом *динамика числа заболевших COVID-19 в 2020 г. характеризовалась двумя подъемами заболеваемости и снижением в летний период* [9]. Анализируя заболеваемость COVID-19 на территории Сибирского федерального округа, можно отметить, что наибольшие показатели заболеваемости отмечались в Республике Алтай, Республике Тыва и Республике Хакасии. Наименьший уровень заболеваемости был установлен в Кемеровской области. Томская область

заняла 5-е место в структуре уровня заболеваемости COVID-19 совокупного населения в первый год пандемии на территории Сибирского федерального округа [10].

Сравнивая эпидемическую тенденцию распространения COVID-19 в РФ и Томской области в первый год пандемии, можно отметить, что в общероссийской динамике первый подъем заболеваемости начался значительно раньше. Максимальное число заболевших в «первую волну» в РФ наблюдалось уже 7 мая (11 231 случай), тогда как в Томской области май характеризовался постепенным началом подъема заболеваемости. Похожая ситуация наблюдалась в Иркутской области, на территории которой эпидемиологическая ситуация по COVID-19 начала развиваться на два месяца позже, чем в центральных регионах страны. Выявленную разницу можно объяснить тем, что на начальном этапе пандемии наиболее интенсивное распространение COVID-19 наблюдалось в Москве и Московской области, через которые проходит большое количество железнодорожных, авиационных и автомобильных потоков. Интересно отметить, что до 15 мая пациенты этих субъектов составляли 61,3% от общего числа больных COVID-19 в РФ. В дальнейшем ситуация изменилась. Так, в период «плато» в РФ (21-39-я календарные недели) удельный вес пациентов Москвы и Московской области снизился до 22,1%, а период с 16 мая по 24 сентября 2020 г. имел тенденцию к относительно затишью [11]. В Томской области же наблюдалось ускорение интенсивности эпидемического процесса – в этот период зафиксирована «первая волна» заболеваемости COVID-19 с максимальным количеством заболевших на 29-й календарной неделе. Тем временем в мире к июлю 2020 г. такие страны, как Китай, Япония, Сингапур и большинство стран Ближнего Востока, сообщили об удвоении числа случаев заболевания COVID-19 каждые 5–10 дней, в то время как в США, Канаде, Италии, Иране, Турции и Великобритании случаи заболевания COVID-19 удваивались каждые 2–5 дней.

В РФ с 25 сентября отмечалось ухудшение эпидемиологической ситуации, связанное с осенне-зимним подъемом заболеваемости COVID-19. В Санкт-Петербурге осложнение эпидемиологической ситуации с COVID-19 началось 28 сентября [12]. Вместе с тем в Томской области второй подъем заболеваемости начался раньше и был зафиксирован уже к концу августа. Схожая тенденция наблюдалась в Ростовской области, где с 28 августа наблюдался рост регистрируемых случаев заболеваний, в основном связанных с высокой туристической активностью населения, сопровождающейся нарушениями мер эпидемиологической безопасности [13]. Начиная с 40-й календарной недели, и в РФ и в Томской области регистрировался значительный прирост новых случаев COVID-19, с той разницей, что после пиковых значений на 46-й календарной неделе эпидемический процесс в Томской области плавно пошел на спад [11]. Такие региональные различия в эпидемическом процессе COVID-19, вероятно, обусловлены обширной географией РФ и неравномерностью численности населения в разных федеральных округах [14].

Состав заболевших COVID-19 в РФ характеризовался преваляцией женщин (56,5%) по сравнению с мужчинами (43,5%). На территории Томской области прослеживалась схожая гендерная особенность: среди заболевших 56,8% составляли женщины, 43,2% – мужчины. В Новосибирской области в 42,1% случаях инфекция

выявлена среди мужского населения, у женщин заболевание развивалось в 57,9% случаях. Аналогичная ситуация наблюдалась в Санкт-Петербурге – доля заболевших женщин составила 57,6% [12]. В Ростовской области в 53,2% случаев заболевали женщины, в 46,8% – мужчины (13). В РФ в возрастной структуре заболевших COVID-19 преобладали пациенты в возрасте 30–49 и 50–69 лет. Анализ возрастных особенностей пациентов с COVID-19 на территории Томской области показал, что в различные периоды эпидемического подъема заболеваемости в общей структуре заболевших преобладали лица в возрасте 50–64 лет. Следует отметить, что меньше всего в эпидемический процесс были вовлечены дети до 18 лет, как в общероссийской тенденции, так и на уровне региона; в структуре заболевших как в целом в РФ, так и в Томской области удельный вес детей на протяжении всего периода первого года пандемии не менялся. В РФ в структуре заболевших COVID-19 по социальному статусу преобладали работающие лица (40,9%), среди которых на долю медицинских работников пришлось 9,8%.

Оценивая нагрузку на медицинскую инфраструктуру, следует отметить, что динамика госпитализации пациентов носила волнообразный характер. В первые месяцы пандемии в Томской области соотношение пациентов, нуждающихся в медицинской помощи в стационарных и амбулаторных условиях, оценивалось как 1 : 1. На следующих этапах пандемии отмечалось уменьшение доли госпитализированных больных и увеличение нагрузки на МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях. Данная особенность была в целом выражена в стране, что связано с недостаточной изученностью COVID-19 на начальных этапах пандемии. По мере накопления практического опыта, разработки алгоритмов лечения пациентов на дому и схем маршрутизации доля госпитализированных пациентов снизилась в 2,5 раза [11]. Результаты настоящего исследования показали, что во все периоды пандемии госпитализации чаще подлежали пациенты в возрасте 65 лет и старше без гендерных различий, что согласуется с общероссийской тенденцией.

Важным аспектом пандемии COVID-19 является оценка уровня летальности, который характеризуется неравномерностью в различных странах в различные периоды пандемии (от 0,3 до 3%) [15]. Интересно отметить, что в Томской области периоды повышения уровня летальности не совпадали с периодами повышения общей заболеваемости среди населения. Такая же закономерность отмечалась и в других регионах [9]. В первый год пандемии уровень летальности в Томской области составил 0,9%, что меньше по сравнению с результатами анализа

летальности в 236 странах мира (2,2%) [15]. В Томской области возрастная структура умерших существенно не менялась на протяжении периода пандемии, лица в возрасте старше 65 лет составляли преобладающую группу, что согласуется с данными, полученными в РФ. Тенденция повышения уровня летальности с увеличением возраста прослеживается во многих отечественных и зарубежных эпидемиологических исследованиях [11, 16]. Нарастание частоты летальных исходов с увеличением возраста, вероятно, связано с особенностями иммунного ответа и сопутствующей патологией [7].

В условиях пандемии регионам пришлось провести корректировку объемов оказания медицинской помощи в стационарных условиях и перепрофилировать коечный фонд для госпитализации пациентов с COVID-19 [17]. Томская область не стала исключением. За первый год пандемии произошло увеличение коечного фонда для пациентов с COVID-19 до 2810 койко-мест. Следует отметить, что на конец 2019 г. суммарно число инфекционных коек в целом по стране составляло 51,8 тыс. единиц. Максимальное количество коек для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в РФ было развернуто 18 июня 2020 г. и составило 184,3 тыс. коек, из них около 25 тыс. коек были предусмотрены для пациентов, нуждающихся в респираторной инвазивной поддержке [18]. Необходимо подчеркнуть, что динамика развертывания коечного фонда в регионах напрямую зависела от эпидемиологической обстановки [19].

Заключение

Первый год пандемии COVID-19 на территории Томской области характеризовалась волнообразным течением и значительными колебаниями заболеваемости в различные ее периоды. Ограничительные мероприятия, вводимые на территории Томской области, оказали значительное влияние на эпидемический процесс COVID-19. Период постепенного начала развития эпидемического процесса в Томской области сменился на быстрое нарастание числа инфицированных с достижением пиковых значений заболеваемости в летний период, далее в регионе наблюдалось снижение числа новых случаев заболевших до стабильного уровня с последующим подъемом заболеваемости в осенний период. Возрастная структура заболевших COVID-19 на территории Томской области в целом коррелировала с возрастным распределением населения РФ. Выявленные закономерности эпидемического процесса с учетом особенностей региона позволяют научно обосновать эффективные организационные меры в борьбе с пандемической заболеваемостью воздушно-капельных инфекций в будущем.

Литература / References

1. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(13):1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez. Med.* 2021;29(1):20–36.
3. Khan M., Adil S.F., Alkhatlan H.Z., Tahir M.N., Saif S., Khan M. et al. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules.* 2021;26(1):39. DOI: 10.3390/molecules26010039.
4. Краснов Я.М., Полова А.Ю., Сафронов В.А., Федоров А.В., Баданин Д.В., Щербакова С.А. и др. Анализ геномного разнообразия SARS-CoV-2 и эпидемиологических признаков адаптации возбудителя COVID-19 к человеческой популяции (Сообщение 1). Проблемы особо опасных инфекций. 2020;(3):70–82.
5. Krasnov Ya.M., Popova A.Yu., Safronov V.A., Fedorov A.V., Badanin D.V., Shcherbakova S.A. et al. Genomic Diversity Analysis of SARS-CoV-2 and Epidemiological Features of Adaptation of COVID-19 Agent to Human Population (Communication 1). *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(3):70–82. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-70-82.
6. Борисова Н.И., Котов И.А., Колесников А.А., Каптелова В.В., Сперанская А.С., Кондрашева Л.Ю. и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. *Вопросы вирусологии.* 2021;66(4):269–278.

- Borisova N.I., Kotov I.A., Kolesnikov A.A., Kaptelova V.V., Speranskaya A.S., Kondrasheva L.Yu. et al. Monitoring the spread of the SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) variants in the Moscow region using targeted high-throughput sequencing. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021;66(4):269–278. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-72.
6. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афуков И.И., Драчева Н.А., Малахов А.Б. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. *Детские инфекции*. 2021;20(3):5–10.
 - Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Dracheva N.A., Malakhov A.B. et al. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of an increase in the incidence in Moscow in 2020–2021. *Children's Infections*. 2021;20(3):5–10. (In Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10.
 7. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противовирусных мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(1):6–13.
 - Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A. et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):6–13. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
 8. Komissarov A.B., Safina K.R., Garushyants S.K., Fadeev A.V., Sergeeva M.V., Ivanova A.A. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia. *Nature Communications*. 2021;12(1):649. DOI: 10.1038/s41467-020-20880-z.
 9. Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В., Проценко Д.Н., Глазovская Л.С., Гостищев Р.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):287–299.
 - Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., Protsenko D.N., Glazovskaya L.S., Gostishchev R.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(3):287–299. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-272.
 10. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022:143.
 - Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I. Morbidity rate of the entire population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation; 2022:143. (In Russ.). DOI: 10.21045/978-5-94116-071-6-2022.
 12. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубодолов Д.В., Тиванова Е.В. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестник РАМН*. 2021;76(4):412–422.
 - Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodolov D.V., Tivanova E.V. et al. Characteristics of the COVID-19 Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2020. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):412–422. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1505.
 13. В.Г., Кузин С.Н., Колосовская Е.Н., Кудрявцева Е.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(5):497–511.
 - Akimkin V.G., Kuzin S.N., Kolosovskaya E.N., Kudryavtseva E.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A. et al. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(5):497–511. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-154.
 14. Ковалев Е.В., Слишь С.С., Янович Е.Г., Пичурина Н.Л., Воловикова С.В., Гаевская Н.Е. и др. Некоторые особенности эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):99–106.
 - Kovalev E.V., Slis S.S., Yanovich E.G., Pichurina N.L., Volovikova S.V., Gaevskaya N.E. et al. Some features of the epidemic spread of the new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov Region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):99–106. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-99-106.
 15. Gladkikh A., Dedkov V., Sharova A., Klyuchnikova E., Sbarzaglia V., Kanaeva O. et al. Epidemiological Features of COVID-19 in Northwest Russia in 2021. *Viruses*. 2022;14(5):931. DOI: 10.3390/v14050931.
 16. Mallah S.I., Ghorab O.K., Al-Salmi S., Abdellatif O.S., Thamaratnam T., Iskandar M.A. et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2021;20(1):1–36. DOI: 10.1186/s12941-021-00438-7.
 17. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., Voshaar T., Malzahn J., Schillinger G. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(9):853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
 18. Орлов С. А., Соболев К. Э., Александрова О. Ю. Подходы к планированию медицинской инфраструктуры и коечного фонда медицинских организаций в условиях развития и распространения коронавирусной инфекции COVID-19. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(1):25–31.
 - Orlov S.A., Sobolev K.E., Alexandrova O.Yu. The approaches to planning of medical infrastructure and bed stock in medical organizations in conditions of development and spread of coronavirus infection COVID-19. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2021;29(1):25–31. (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X2021-29-1-25-31.
 19. Гриднев О.В., Перхов В.И., Калиев М.Т. Пандемия COVID-19: реализованные решения и предстоящие задачи в сфере общественного здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2020;(7):12–16.
 - Gridnev O.V., Perkhov V.I., Kaliyev M.T. Covid-19 pandemic: the realized decisions and the forthcoming tasks in the sphere of public health care. *Manager Zdravoohranenia*. 2020;(7):12–16. (In Russ.). DOI: 10.37690/1811-0185-2020-7-12-16.
 20. Артёмов А.Н., Балабаев Г.А., Воробьев И.И., Механтьева Л.Е., Струк Ю.В. Организация этапного оказания медицинской помощи пациентам с подозрением и с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в Воронежской области. *Медицина катастроф*. 2021;(2):46–49.
 - Artemov A.N., Balabaev G.A., Vorobyev I.I., Mekhantieva L.E., Struk Yu.V. Organization of Stage Medical Care to Patients with Suspected and Confirmed New Coronavirus Infection COVID-19 in the Voronezh Region. *Meditsina katastrof = Disaster Medicine*. 2021;(2):46–49. (In Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2021-2-46-49.

Информация о вкладе авторов

Перфильева Д.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, написание черновика рукописи, участие в переработке статьи.

Бойков В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Деев И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Шибалков И.А. – разработка структуры рукописи, написание черновика рукописи, участие в переработке статьи.

Милькевич М.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, участие в переработке статьи.

Information on author contributions

Perfileva D.Yu. – study concept and design, data collection, writing the draft manuscript and participation in the revision of the article.

Boykov V.A. – study concept and design, participation in the revision of the article, final approval of the manuscript for publication.

Deev I.A. – study concept and design, final approval of the manuscript for publication.

Shibalkov I.P. – development of the structure of the manuscript, writing a draft of the manuscript and participation in the revision of the article.

Milkevich M.N. – data collection, analysis and interpretation, participation in the revision of the article.

Baranovskaya S.V. – data collection, analysis and interpretation, article revision.

Барановская С.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, участие в переработке статьи.

Сиротина А.С. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Бабешина М.А. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Емельянова Н.А. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Перфильева Дарья Юрьевна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

E-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Бойков Вадим Андреевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>.

E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Шибалков Иван Петрович, канд. экон. наук, ведущий научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения, ЦНИИО-ИЗ Минздрава России, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-4255-6846>.

E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Милькевич Максим Николаевич, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0002-5439-5178>.

E-mail: maksimilkevich@rambler.ru.

Барановская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2587-2545>.

E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Сиротина Алина Сергеевна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1882-5038>.

E-mail: sirotina.as@ssmu.ru.

Бабешина Марина Александровна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2390-7935>.

E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Емельянова Надежда Андреевна, студент, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0002-2275-0331>.

E-mail: nadezhda.em01@gmail.com.

Перфильева Дарья Юрьевна, e-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Поступила 18.12.2023;
рецензия получена 20.02.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Sirotnina A.S. – data collection, analysis and interpretation.

Babeshina M.A. – data collection, analysis and interpretation.

Emelyanova N.A. – data collection, analysis and interpretation.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

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

Information about the authors

Daria Y. Perfileva, Assistant, Healthcare and Public Health Management Division, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

E-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Vadim A. Boykov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Healthcare and Public Health Management Division, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Ivan A. Deev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Management, Health Economics and Medical Insurance Division Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>.

E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Ivan P. Shibalkov, Cand. Sci. (Econ.), Leading Research Scientist, Department of Scientific Bases of Healthcare Organization, Russian Research Institute of Health, Moscow, <https://orcid.org/0000-0002-4255-6846>.

E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Maksim N. Milkevich, Assistant, Healthcare and Public Health Management Division, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0002-5439-5178>.

E-mail: maksimilkevich@rambler.ru.

Svetlana V. Baranovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2587-2545>.

E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Alina S. Sirotnina, Assistant, Healthcare and Public Health Management Division, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1882-5038>.

E-mail: sirotina.as@ssmu.ru.

Marina A. Babeshina, Assistant, Health Organization and Public Health Department, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2390-7935>.

E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Nadezhda A. Emelyanova, Student, SSMU, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0002-2275-0331>.

E-mail: nadezhda.em01@gmail.com.

Daria Y. Perfileva, e-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Received 18.12.2023;
review received 20.02.2024;
accepted for publication 14.11.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-797>
УДК 611.136.42-047.37

Исследование функциональных характеристик различных типов бифуркаций внутриорганных артерий селезенки

А.Ш. Дадашев¹, Э.С. Кафаров¹, О.К. Зенин², И.С. Милтых²

¹ Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова (ЧГУ им. А.А. Кадырова), 364093, Российская Федерация, Чеченская Республика, Грозный, ул. Шерипова, 32

² Пензенский государственный университет (ПГУ), 440026, Российская Федерация, Пенза, ул. Красная, 40

Аннотация

Обоснование. Исследование с помощью численного моделирования функциональных характеристик (проводящая, распределительная, опорная) цифровых моделей 4 типов бифуркаций внутриорганных артерий селезенки (ВАС) является ценным инструментом для поиска их морфометрического эталона и в последующем критерия нормы.

Цель: установить функциональные характеристики разных типов бифуркаций ВАС путем их численного моделирования, основанного на результатах морфометрии.

Материал и методы. Моделирование осуществляли на основании ранее полученных морфометрических характеристиках разных типов бифуркаций ВАС: 1-й тип – диаметр материнского (проксимального) сегмента (D) не равен диаметрам большего (d_{\max}) и меньшего (d_{\min}) дочерних (дистальных) сегментов – $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$; 2-й тип – $D = d_{\max}$ и $D \neq d_{\min}$; 3-й тип – $D \neq d_{\max}$ и $d_{\min} = d_{\max}$; 4-й тип – $D = d_{\max} = d_{\min}$. Для расчетов величин показателей бифуркации ВАС, характеризующих проводящую и опорную функции, использовали компьютерную программу ANSYS Student, для описания распределительной функции – компьютерную программу Vasculograph.

Результаты. Установлено, что величина показателя бифуркации ВАС разного типа, характеризующего 1) проводящую функцию – убывает в направлении 1-го типа – полная асимметрия, 2-го типа – боковая асимметрия, 4-го типа – полная симметрия, 3-го типа – односторонняя симметрия; 2) распределительную функцию – убывает в направлении 1-го типа – полная асимметрия, 2-го типа – боковая асимметрия, 3-го типа – односторонняя симметрия, 4-го типа – полная симметрия; 3) опорную функцию – убывает в направлении 1-го типа – полная асимметрия, 2-го типа – боковая асимметрия, 3-го типа – односторонняя симметрия, 4-го типа – полная симметрия.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что бифуркации ВАС разного типа ориентированы на выполнение различных функций. Это следует учитывать при поиске эталона и морфометрического критерия нормы ВАС, что будет способствовать выявлению различных вариантов мальформаций внутриорганных сосудов селезенки, в том числе имеющих клиническое значение.

Ключевые слова:	численное моделирование; селезенка; внутриорганные артерии; бифуркации.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом при Медицинском институте ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», протокол № 258/24-77 от 16.10.2023 г.
Для цитирования:	Дадашев А.Ш., Кафаров Э.С., Зенин О.К., Милтых И.С. Исследование функциональных характеристик различных типов бифуркаций внутриорганных артерий селезенки. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):205–212. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-797 .

Study of functional properties of different bifurcation types of the splenic vasculature

Ali Sh. Dadashev¹, Edgar S. Kafarov¹, Oleg K. Zenin², Iliia S. Milytkh²

¹Kadyrov Chechen State University,
32, Sheripova st., Grozny, 364093, Chechen Republic, Russian Federation

²Penza State University,
40, Krasnaya str., Penza, 440026, Russian Federation

Background. The study using numerical modeling of functional properties (conductive, distributive, pillar) of digital models of 4 types of bifurcations of the intraorgan arterial vasculature is a valuable tool to find its morphometric reference and subsequently the criterion of normality.

Aim: To establish the functional properties of different types of splenic arterial bifurcations through their numerical modeling based on morphometry results.

Material and Methods. Modelling was carried out on the basis of previously obtained morphometric characteristics of different types of splenic arterial bifurcations: type 1, the diameter of the parent (*proximal*) segment (D) is not equal to the diameters of the larger (d_{max}) and smaller (d_{min}) subsidiary branches (*distal segments*) $D \neq d_{max} \neq d_{min}$; type 2, $D = d_{max}$, $D \neq d_{min}$; type 3, $D \neq d_{max}$, $d_{min} = d_{max}$; type 4, $D = d_{max} = d_{min}$. The ANSYS Student computer software was used to calculate the values of splenic arterial bifurcation indices characterizing the conductive and support functions, and the Vasculograph computer software was used to calculate the distribution function.

Results. It was found that the value of the bifurcation parameter of splenic arterial bifurcations of different types characterizing: 1) conductive function decreases in the order of type 1 complete asymmetry, type 2 lateral asymmetry, type 4 complete symmetry and type 3 unilateral symmetry; 2) the distributive function decreases in the direction of type 1 complete asymmetry, type 2 lateral asymmetry, type 3 unilateral symmetry, and type 4 complete symmetry 3) the pillar function decreases in the direction of type 1 complete asymmetry, type 2 lateral asymmetry, type 3 unilateral symmetry, and type 4 complete symmetry.

Conclusion. The obtained results indicate that different types of splenic arterial bifurcations are oriented to fulfil heterogeneous functions. This should be taken into account when seeking a reference and subsequently a morphometric criterion of splenic vasculature norm, which can be used for radial diagnostics.

Keywords:	numerical modeling; spleen; arterial bed; bifurcations.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	this study was approved by the local ethical committee at the Medical Institute of the A.A. Kadyrov Chechen State University, Protocol No. 258/24-77 of 16.10.2023.
For citation:	Dadashev A. Sh., Kafarov E.S., Zenin O.K., Milytkh I.S. Study of functional properties of different bifurcation types of the splenic vasculature. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):205–212. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-797 .

Введение

Большое количество исследований посвящено изучению внутриорганных артерий селезенки (ВАС), поскольку селезенка является органом, который обильно кровоснабжается. Перспективным направлением современной морфологии является исследование внутриорганный арборизации сосудов разных органов человека как фрактальной системы. Ранее были предложены концептуальные модели (сегментарная, дихотомическая, стволовая), позволяющие количественно описывать особенности структуры внутриорганный сосудистого русла. Такой подход позволит найти морфометрический эталон и базирующийся на нем количественный критерий нормы строения внутриорганный сосудистого русла. Это поможет объективно диагностировать отклонения от нормального строения в клинических условиях с использованием современных цифровых методов исследования [1]. Дихотомическая (бифуркационная)

модель представляет сосудистые русла как квазифрактальные структуры, состоящие из взаимосвязанных дихотомий (бифуркаций), участков русла, состоящих из одного материнского (проксимального) сегмента (D), двух дочерних (дистальных) (d_{max} и d_{min}) сегментов и точки их соединения. Выделяют различные группы бифуркаций: «оптимальные» ($\xi = 2,55-3,02$) и «неоптимальные» ($\xi \neq 2,55-3,02$) в соответствии с уравнением C.D. Murray:

$$D^\xi = d_{max}^\xi + d_{min}^\xi \quad (1)$$

Виды артериальных бифуркаций: 1-й вид – открытый – $D < d_{max} + d_{min}$; 0 вид – нейтральный – $D = d_{max} + d_{min}$; 2-й вид – закрытый – $D > d_{max} + d_{min}$. Типы: 1-й тип (полная асимметрия) диаметр материнского (проксимального) сегмента (D) не равен диаметрам большего (d_{max}) и меньшего (d_{min}) дочерних (дистальных) сегментов – $D \neq d_{max} \neq d_{min}$; 2-й тип (боковая асимметрия) – $D = d_{max}$ и $D \neq d_{min}$; 3-й тип (од-

носторонняя симметрия) – $D \neq d_{\max}$ и $d_{\min} = d_{\max}$; 4-й тип (полная симметрия) – $D = d_{\max} = d_{\min}$.

Возникает закономерный вопрос: какие из бифуркаций разных групп, видов и / или типов являются «нормальными» в понимании «оптимальными» [2]? При этом под «нормальным» строением подразумевают такую структуру внутриорганного сосудистого русла, которая обеспечивает оптимальное функционирование органа, т. е. функционирование с минимальными затратами нутриентов и энергии, необходимое для осуществления жизнедеятельности. Ответить на этот вопрос без знаний особенностей их функционирования невозможно, что и определило цель данного исследования.

Цель: установить функциональные характеристики разных типов бифуркаций ВАС путем их численного моделирования, основанного на результатах морфометрии.

Материал и методы

В качестве объектов для исследования использовали виртуальные (цифровые) модели разного типа бифуркаций ВАС (рис. 1), основанные на их морфометрических характеристиках, полученных ранее [3]. Выделяли бифуркации ВАС 4 типов (табл. 1): 1-й тип (полная асимметрия) диаметр материнского (проксимального) сегмента (D) не равен диаметрам большего (d_{\max}) и меньшего (d_{\min}) дочерних (дистальных) сегментов – $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$; 2-й тип (боковая асимметрия) – $D = d_{\max}$ и $D \neq d_{\min}$; 3-й тип (односторонняя симметрия) – $D \neq d_{\max}$ и $d_{\min} = d_{\max}$; 4-й тип (полная симметрия) – $D = d_{\max} = d_{\min}$.

Для анализа проводящей функции (гемодинамического сопротивления) виртуальных моделей бифуркаций ВАС разного типа применяли компьютерную программу ANSYS Student (см. рис. 1).

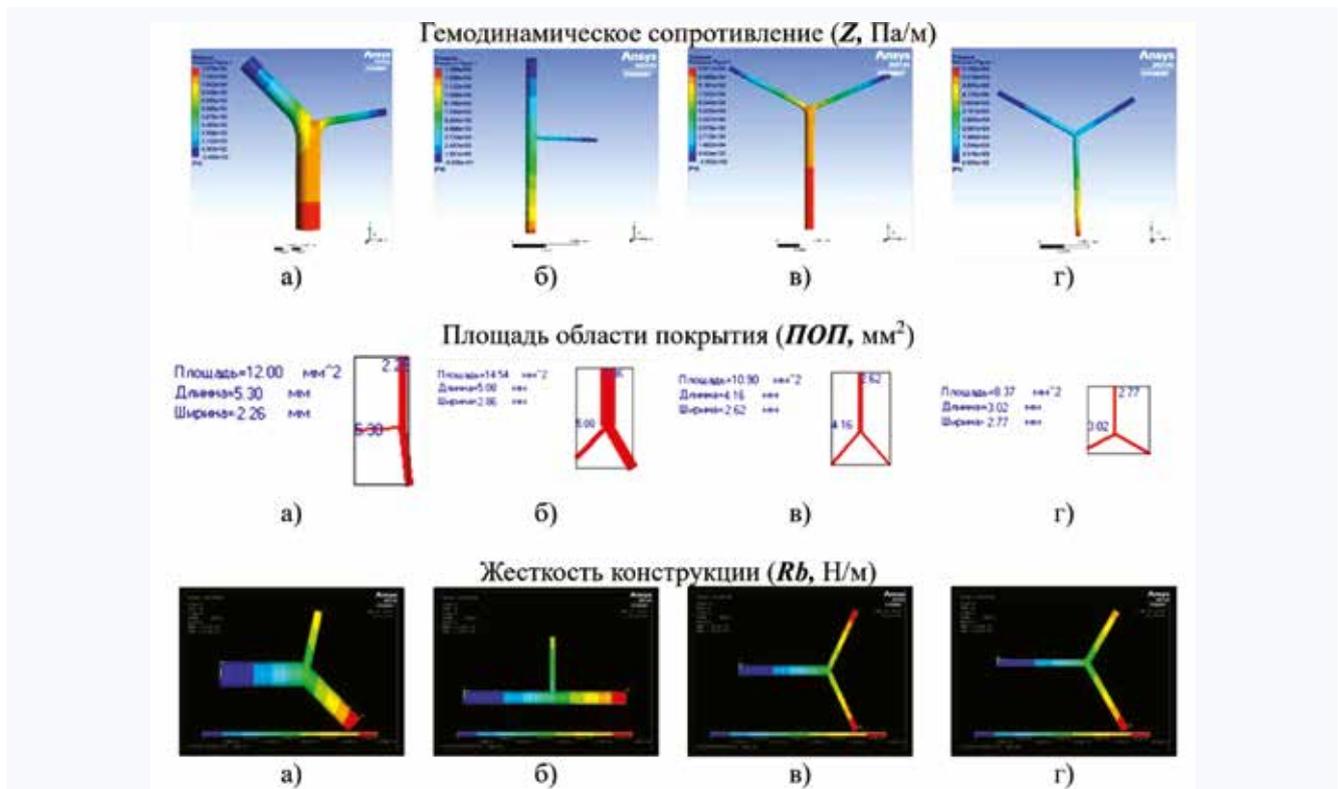


Рис. 1. Результаты виртуальных испытаний проводящей (Z), распределительной ($ПОП$) и опорной (Rb) функций бифуркаций внутриорганных артерий селезенки разных типов: а) бифуркация 1-го типа – полная асимметрия, $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$; б) бифуркация 2-го типа – боковая асимметрия, $D = d_{\max}$ и $d_{\min} \neq d_{\max}$; в) бифуркация 3-го типа – односторонняя симметрия, $D \neq d_{\max}$ и $d_{\min} = d_{\max}$; г) бифуркация 4-го типа – полная симметрия, $D = d_{\max} = d_{\min}$.
 Fig. 1. Results of virtual tests of conductive (Z), distributive ($ПОП$) and pilar (Rb) functions of different types of splenic arterial bifurcations: (a) type 1 bifurcation complete asymmetry, $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$; (b) type 2 bifurcation lateral asymmetry, $D = d_{\max}$ and $d_{\min} \neq d_{\max}$; (c) type 3 bifurcation one-sided symmetry, $D \neq d_{\max}$ and $d_{\min} = d_{\max}$; (d) type 4 bifurcation complete symmetry, $D = d_{\max} = d_{\min}$.

Таблица 1. Величины показателей, характеризующих морфометрические и функциональные (проводящая, распределительная, опорная) особенности бифуркаций внутриорганных артерий селезенки разного типа ($n = 67$)

Table 1. Values of indices characterizing morphometric and functional (conducting, distributing, pilar) parameters of splenic arterial bifurcations of different types ($n = 67$)

Показатель	Значение показателя (N , относительное количество бифуркаций)			
	Бифуркация 1-го типа (полная асимметрия) ($N = 61\%$)	Бифуркация 2-го типа (боковая асимметрия) ($N = 4\%$)	Бифуркация 3-го типа (односторонняя симметрия) ($N = 34\%$)	Бифуркация 4-го типа (полная симметрия) ($N = 1\%$)
<i>Величины морфометрических показателей (Me)</i>				
D , мм	0,7	0,3	0,20	0,10
d_{\max} , мм	0,5	0,3	0,10	0,10

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель	Значение показателя (N, относительное количество бифуркаций)			
	Бифуркация 1-го типа (полная асимметрия) (N = 61%)	Бифуркация 2-го типа (боковая асимметрия) (N = 4%)	Бифуркация 3-го типа (односторонняя симметрия) (N = 34%)	Бифуркация 4-го типа (полная симметрия) (N = 1%)
d_{min} , мм	0,2	0,1	0,10	0,10
L, мм	3,00	2,90	2,70	2,10
l_{max} , мм	2,50	2,40	2,00	1,80
l_{min} , мм	2,30	2,00	2,00	1,40
<i>Величины показателей, характеризующих проводящую, распределительную и опорную функции</i>				
Z, Па/м	1672057	1907531	14914176	10830660
ПОП, мм ²	14,54	12,00	10,90	8,37
Rb, Н/м	2331,2	408,2	340,8	214,1

Примечание: D – диаметр проксимального сегмента; d_{max} – диаметр большего дистального сегмента; d_{min} – диаметр меньшего дистального сегмента; L – длина проксимального сегмента; l_{max} – длина большего дистального сегмента; l_{min} – длина меньшего дистального сегмента; Z – показатель гемодинамического сопротивления; ПОП – площадь области покрытия; Rb – показатель жесткости конструкции; N – относительное количество бифуркаций; n – количество исследованных коррозионных препаратов.

Стенки ВАС считались неупругими. Для численного моделирования нестационарного ламинарного потока использовали уравнения непрерывности и Навье – Стокса. Считали, что коэффициент вязкости не является константой, а зависит от градиента скорости сдвига.

Кровь рассматривали как неньютоновскую жидкость с плотностью 1 060 кг/м³ и динамической вязкостью, изменяющейся согласно модели Карро. Для моделирования взаимосвязи скорости и давления применяли систему PISO. Считали скорость на входе постоянной и равной 1,7012 м/с. В данной модели использовали среднее давление двух фаз (систола, диастола) – 100 мм рт. ст. (около 13332 Па) в качестве статического манометрического давления на выходе. Показатель гемодинамического сопротивления (Z) определяли как отношение разности давления на входе (P_{max}) и выходе (P_{min}) к сумме длин сегментов ($L + l_{max} + l_{min}$) разного типа бифуркации ВАС:

$$Z = \frac{P_{max} - P_{min}}{L + l_{max} + l_{min}} \text{ [Па]} / \text{ [м]} \quad (2)$$

Для анализа распределительной функции виртуальных моделей бифуркаций ВАС разного типа применяли компьютерную программу Vasculograph [4] (см. рис. 1). В качестве показателя, количественно характеризующего распределительную функцию бифуркации ВАС, использовали величину площади области покрытия (ПОП), т. е. область, которую занимает исследуемая бифуркация. Значение показателя ПОП рассчитывали, как произведение величин ширины и длины ПОП (мм²).

Для анализа опорной функции виртуальных моделей бифуркаций ВАС разного типа применяли компьютерную программу ANSYS Student (см. рис. 1). Определяли величину жесткости бифуркации. В качестве показателя жесткости бифуркации ВАС рассчитывали величину (R_b), равную отношению значения (Fb) собственного веса и веса крови, которая находится у нее внутри, к величине (Δ) перемещения наиболее удаленной точки бифуркации $R_b = Fb / \Delta$ (Н/м).

Собственный вес (Fe) бифуркации определяли как $Fe = m_{бифуркации} \times g$; $m_{бифуркации}$ равна сумме масс сегментов артерий, составляющих бифуркацию, где масса сегмента $m_{сегмента} = \pi (D \times h + h^2) L$ (D – внутренний диаметр артериального сегмента; L – длина артериального сегмента, h – толщина стенки артериального сегмента), собственный вес и вес крови (Fb) внутри бифуркации определяли

как $Fb = g (m_{бифуркации} + m_{крови})$.

Массу крови $m_{крови}$, находящейся внутри бифуркации, определяли как сумму масс крови, находящихся в каждом из артериальных сегментов бифуркации, где $m_{сегмента} = 1060 \pi D^2 / 4$; 1000 кг/м³ – плотность воды, 1060 кг/м³ – плотность крови. Значение показателя модуля упругости (E^*) определяли из уравнения:

$$E^* = (k_1 \exp(k_2 r_0) + k_3) / (h/r_0) \quad (3)$$

где эмпирически установленные коэффициенты: $k_1 = 2,00 \times 10^7 \text{ г} \times \text{с}^{-2} \times \text{см}^{-1}$, $k_2 = -22,53 \text{ см}^{-1}$ и $k_3 = 8,65 \times 10^5 \text{ г} \times \text{к}^{-2} \times \text{см}^{-1}$, $r_0 = D/2$ – внутренний радиус артериального сегмента, h – толщина стенки артериального сегмента. Толщину стенки артериального сегмента вычисляли из уравнения [5]:

$$h = 0,2215 \times D^{0,5419} \quad (4)$$

где h – толщина стенки артериального сегмента, D – внутренний диаметр артериального сегмента. Значения углов между материнским и дочерними (большим – α_{max} и меньшим – α_{min}) сегментами бифуркации ВАС определяли с использованием уравнений С.Д. Murray.

Результаты

Анализ морфометрических данных показал наличие в составе ВАС всех 4 типов бифуркаций (см. табл. 1). Относительное количество от общего числа бифуркаций ВАС 1-го типа (полная асимметрия) составляет 61%; 2-го типа (боковая асимметрия) – 4%, 3-го типа (односторонняя симметрия) – 34%, 4-го типа (полная симметрия) – 1%.

Значения медиан диаметров (D, мм) проксимальных сегментов исследуемых бифуркаций ВАС в порядке убывания расположились следующим образом: 1-й тип (полная асимметрия) (D = 0,7 мм); 2-й тип (боковая асимметрия) (D = 0,3 мм); 3-й тип (односторонняя симметрия) (D = 0,2 мм); 4-й тип (полная симметрия) (D = 0,1 мм). Значения медиан длин (L, мм) проксимальных сегментов исследуемых бифуркаций ВАС в порядке убывания расположились таким образом: 1-й тип (полная асимметрия) (L = 3 мм); 2-й тип (боковая асимметрия) (L = 2,9 мм); 3-й тип (односторонняя симметрия) (L = 2,7 мм); 4-й тип (полная симметрия) (L = 2,1 мм). Величины диаметра (D) и длины (L) максимальны у бифуркаций 1-го типа и минимальны у бифуркаций 4-го типа.

В порядке увеличения значения показателя гемодинамического сопротивления и, следовательно, уменьшения величины показателя бифуркации ВАС разного типа, характеризующего проводящую способность, расположились следующим образом: 1-го типа (полная асимметрия) ($Z = 1672057$ Па/м), 2-го типа (боковая асимметрия) ($Z = 1907531$ Па/м), 4-го типа (полная симметрия) ($Z = 10830660$ Па/м) и 3-го типа (односторонняя симметрия) ($Z = 14914176$ Па/м). Значение гемодинамического сопротивления является максимальным у бифуркации 3-го типа и минимальным у бифуркации 1-го типа. В порядке убывания величины *ПОП* бифуркации ВАС разного типа расположились следующим образом: 1-го типа (полная асимметрия) (*ПОП* = 14,54 мм²), 2-го типа (боковая асимметрия) (*ПОП* = 12,00 мм²), 3-го типа (односторонняя симметрия) (*ПОП* = 10,90 мм²) и 4-го типа (полная симметрия) (*ПОП* = 8,37 мм²).

Значение показателя, характеризующего распределительную функцию ВАС максимально у бифуркации 1-го типа и минимально у бифуркации ВАС 4-го типа. В порядке убывания значения показателя характеризующего опорную функцию бифуркации ВАС расположились следующим образом: 1-го типа (полная асимметрия) ($R_b = 2331,2$ Н/м), 2-го типа (боковая асимметрия) ($R_b = 408,2$ Н/м), 3-го типа (односторонняя симметрия) ($R_b = 340,8$ Н/м), 4-го типа (полная симметрия) ($R_b = 214,1$ Н/м). Т. е. максимальное значение показателя жесткости конструкции зарегистрировано у бифуркации ВАС 1-го типа, минимальное – 4-го типа.

Обсуждение

Появление современных цифровых методов исследования внутриорганных сосудов человека, в том числе и ВАС, открывает новые возможности для прижизненной диагностики их структурных аномалий, выдвигает новые требования к исследованию строения сосудистого русла и превращает классическую (традиционную) анатомию в клиническую дисциплину [6]. В этом ключе математическая морфология [7] является перспективой для развития классической анатомии. Она позволяет количественно оценить наличие или отсутствие структурных аномалий ВАС (необязательно патологий!), что дает возможность решить ряд актуальных проблем современной медицины, а именно: проводить объективную диагностику, предсказывать исходы малоинвазивных и ангиопластических операций селезенки, создавать 3D-модели ВАС с учетом индивидуальных особенностей, которые можно использовать в педагогической практике [8]. Следует добавить, что цифровое представление морфологических структур является наиболее удачной формой организации анатомических знаний.

Ключевым понятием медицины является понятие «нормы» – состояния объекта (субъекта), при котором достигается оптимум его функционирования, т. е. когда с наименьшими затратами обеспечивается необходимый эффект. Считается, что нормальные (оптимальные) объекты (случаи) составляют большинство от всех исследуемых объектов (случаев), исходя из формального предположения о том, что они наилучшим образом приспособлены к данным условиям существования. Это положение лежит в основе практически всех медицинских исследований, направленных на поиск «нормы» строения и функционирования человеческого организма в целом, его систем и структурно-функциональных элементов (СФЭ) этих систем. Природа, найдя оптимальное

решение, начинает его тиражировать, создавая сложные комплексы из более простых СФЭ.

Сторонники сказанного считают, что для обнаружения морфометрического эталона и формулировки критерия нормального строения, достаточно провести точные измерения исследуемых структур и их статистический анализ. В этом ключе для анализа сосудистого русла как нельзя лучше подходит теория фрактальных (самоподобных) систем Бенуа Мандельброта. Термин «фрактал» введен им в 1975 г. и получил широкую известность с выходом в 1977 г. его книги «Фрактальная геометрия природы». Особую популярность фракталы обрели с развитием компьютерных технологий, позволивших эффективно их визуализировать. Авторы ряда работ использовали фрактальную теорию для практических целей диагностики отклонений от нормального строения внутриорганных сосудистого русла [9–12]. При этом в качестве морфометрического эталона нормы использовали значение фрактальной размерности – характеристики, которая описывает сложность и степень заполненности пространства объектом, который не подчиняется традиционным представлениям о размерностях [13].

Несколько иной подход, но тоже базирующейся на теории фракталов или точнее псевдофракталов, использовали сторонники концептуальных моделей ветвлений сосудов (сегментарная, стволовая, дихотомическая) для поиска морфометрического эталона нормы строения внутриорганных сосудистого русла. Они представляли русло как систему взаимосвязанных СФЭ: сегментарная модель – сегменты, стволовая – стволы, дихотомическая – дихотомии (бифуркации) [14–16]. Наибольшее распространение получила дихотомическая модель, когда сосудистое русло трактовалось как система взаимосвязанных сосудистых разветвлений, состоящих из проксимального (материнского) сегмента, дистальных (дочерних) сегментов и точки их объединения. Основоположниками этого направления считаются Вильгельм Ру (W. Roux) и Сесил Мюррей (C.D. Murray) [17].

В. Ру считал, что нормальное сосудистое русло состоит из отдельных бифуркаций, построенных в соответствии с принципом оптимальности – «минимальных затрат», т. е. затрат биологического материала, израсходованного на построение бифуркации, и минимальной работы, необходимой для продвижения по ней крови. При этом бифуркации артерий под влиянием гемодинамического фактора принимают конфигурации, которые для данных условий являются наилучшими из всех возможных, т. е. оптимальными. С. Мюррей в своей работе подвел математический аппарат под эмпирические положения правил В. Ру. В дальнейшем предпринимались многочисленные попытки для того, чтобы на основании этих теорий найти универсальный морфометрический показатель, который можно использовать в качестве морфометрического эталона и критерия нормального строения внутриорганных сосудистого русла [18].

В предыдущих работах на большом фактическом материале показано, что положение о том, что сосудистое русло построено в соответствии с принципом минимизации затрат пластического материала и энергии в реальных условиях, не всегда выполняется. Данный принцип не объясняет наличия магистральной и рассыпной форм; лепто- и эвриареального типов; «оптимальных» и «неоптимальных» дихотомий (бифуркаций); различных типов дихотомий и др.

С нашей точки зрения, основной ошибкой авторов вышеприведенных работ является то, что они не учитывали всех функций бифуркации как СФЭ сосудистого русла. Следовательно, найти морфометрический эталон и критерий нормы бифуркации ВАС, следуя данным принципам, не представляется возможным. Умозрительно можно предположить, что функции ВАС не ограничиваются только проведением крови с минимальными затратами. ВАС и их СФЭ служат также для распределения крови внутри органа и создания его «мягкого скелета» [19, 20], т. е. кроме проводящей они выполняют распределительную и опорную функции. Поэтому искать морфометрический эталон и критерий «нормы» строения бифуркации ВАС (в понимании оптимальности строения и функционирования СФЭ) следует с учетом всех возможных выполняемых ею функций, а именно: проводящей, распределяющей и опорной. Данное исследование призвано установить функциональные характеристики (проводящая, распределительная, опорная) разных типов бифуркаций ВАС.

Анализ относительного количества бифуркаций ВАС разного типа показал (см. табл. 1), что наиболее многочисленной группой являются бифуркации 1-го типа (полная асимметрия) (61%) и 3-го типа (односторонняя симметрия) (34%). Общее относительное количество оставшихся типов бифуркаций 2-го типа (боковая асимметрия – 4%), 4-го типа (полная симметрия – 1%) составляет 5%. Вследствие этого логично предположить, что основная роль в выполнении функций по проведению и распределению крови внутри селезенки, а также обеспечению опоры (созданию «мягкого скелета» органа) принадлежит бифуркациям ВАС 1-го типа, и в качестве морфометрического эталона нормы следует рассматривать характеристики этого типа бифуркации. Сказанное подтверждается последующим, более детальным анализом.

Обнаружено, что наибольшие размеры диаметров и длин проксимальных сегментов артерий характерны для бифуркаций 1-го типа (полная асимметрия), наименьшие – для 4-го типа (полная симметрия). Приведенные факты заставляют усомниться в том, что оптимальными (исходя из принципа минимальных затрат) являются бифуркации 1-го типа, поэтому далее была проведена сравнительная оценка значений показателей, количественно характеризующих проводящую, распределительную и опорную функции бифуркаций ВАС разного типа.

Сравнительный анализ величин гемодинамического сопротивления бифуркаций ВАС разного типа показал, что максимальной величиной проводящей способности обладают бифуркации ВАС 1-го (полная асимметрия) и 2-го типов (боковая асимметрия), минимальной – бифуркации 3-го (односторонняя симметрия) и 4-го типов (полная симметрия). Установленные факты не противоречат известному положению, которое вытека-

ет из уравнения Хагена – Пуазейля (Hagen – Poiseuille) – трубка (в нашем случае сегмент артерии) с большим внутренним диаметром обладает меньшим сопротивлением току жидкости в сравнении с трубкой, имеющей меньший внутренний диаметр. При этом суммарное относительное количество бифуркаций 1-го и 2-го типов составляет 65% (61% + 4% = 65%), а 3-го и 4-го типов – 35% (34% + 1% = 35%), т. е. в 1,9 раза больше. Суммарная величина показателя гемодинамического сопротивления (обратная значению показателя, характеризующего проводящую функцию) бифуркаций 1-го и 2-го типов ($Z = 1672057 + 1907531 = 3\ 579\ 588$ Па/м), меньше значения соответствующего показателя бифуркаций 3-го и 4-го типов ($Z = 14914176 + 10830660 = 25\ 744\ 836$ Па/м) в 7,2 раза. Хотя подобного рода расчеты и не совсем правильные, можно предположить, что проведение крови внутри ВАС с минимальным гемодинамическим сопротивлением является не единственной важной функцией бифуркации артерий.

Сказанное нацеливает на исследование величин показателей, характеризующих выполнение бифуркациями дополнительных функций. Умозрительно можно предположить, что таковыми являются распределительная и опорная функции. Путем сравнительного анализа значений показателей, характеризующих распределительную функцию, установлено, что бифуркации ВАС 1-го и 2-го типов распределяют кровь на большей площади, чем 3-го и 4-го типов. Суммарная ЛОП бифуркаций 1-го и 2-го типов (ЛОП = 14,54 + 12,00 = 26,54 мм²) примерно в 1,4 раза больше, чем величина соответствующего показателя 3-го и 4-го типов (ЛОП = 10,90 + 8,37 = 19,27 мм²).

Результаты сравнительного анализа величин, характеризующих жесткость бифуркаций ВАС разного типа, свидетельствуют о том, что основную опорную функцию ВАС выполняют бифуркации 1-го типа, а бифуркации 2-го, 3-го и 4-го типов в данном случае играют вспомогательную роль. Значение показателя жесткости конструкции бифуркации 1-го типа ($R_b = 2331,2$ Н/м) превосходит суммарную величину этого показателя бифуркаций 2-го, 3-го и 4-го типов ($R_b = 408,2 + 340,8 + 214,1 = 963,1$ Н/м) в 2,4 раза.

Приведенные факты подтверждают то, что бифуркации ВАС разного типа ориентированы не только на проведение крови с минимальными затратами энергии. Не все бифуркации ВАС в равной степени принимают участие в выполнении различных функций (проводящая, распределительная и опорная). По всей видимости, основная роль в выполнении проводящей, распределительной и опорной функций принадлежит бифуркациям ВАС 1-го типа.

С целью поиска оптимальных (нормальных) бифуркаций ВАС был проведен сравнительный анализ рейтинговых значений показателей, количественно характеризующих массу, проводящую, распределительную и опорную функции бифуркаций ВАС разного типа (табл. 2).

Таблица 2. Рейтинговые и абсолютные значения показателей, характеризующих функции (проводящая, распределительная, опорная) разных типов бифуркаций внутриорганных артерий селезенки

Table 2. Rating and absolute values of parameters characterising functions (conducting, distributive, pillar) of different types of splenic arterial vasculature

Типы бифуркации ВАС	Величины абсолютных и рейтинговых показателей									
	Масса бифуркации		Гемодинамическое сопротивление		POP	ПОП		Жесткость конструкции		CPO
	m (кг)	m-p	Z (Па/м)	Z-p		ПОП (мм ²)	ПОП-p	R _b (Н/м)	R _b -p	
ВАС 1-й тип	0,00024	1	1672057	4	5	14,54	4	29,8	4	13
ВАС 2-й тип	0,00006	2	1907531	3	5	12	3	3,8	3	11
ВАС 3-й тип	0,00002	3	14914176	1	4	10,9	2	2,5	2	8

Окончание табл. 2
End of table 2

Типы бифуркации ВАС	Величины абсолютных и рейтинговых показателей									
	Масса бифуркации		Гемодинамическое сопротивление		POP	ПОП		Жесткость конструкции		CPO
	m (кг)	m-p	Z (Па/м)	Z-p		ПОП (мм ²)	ПОП-p	R _b (Н/м)	R _{b-p}	
ВАС 4-й тип	0,00001	4	10830660	2	6	8,37	1	1,6	1	8

Примечание: ВАС 1-й тип, полная асимметрия, $D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$; ВАС 2-й тип, боковая асимметрия, $D = d_{\max}$ и $d_{\max} \neq d_{\min}$; ВАС 3-й тип, односторонняя симметрия, $D \neq d_{\max}$ и $d_{\max} = d_{\min}$; ВАС 4-й тип, полная симметрия, $D = d_{\max} = d_{\min}$; m, масса бифуркации (кг); m-p, рейтинговая оценка массы бифуркации; Z, гемодинамическое сопротивление (Па/м); Z-p, рейтинговая оценка гемодинамического сопротивления бифуркации; POP, рейтинговая оценка оптимальности бифуркации в соответствии с принципом Вильгельма Ру; ПОП, площадь области покрытия бифуркации (мм²); ПОП-p, рейтинговая оценка ПОП бифуркации; R_b, показатель жесткости под действием собственного веса и веса крови, которая находится внутри бифуркации (Н/м); R_{b-p}, рейтинговая оценка R_b бифуркации; CPO, суммарный рейтинг оптимальности бифуркации, $CPO = POP + ПОП-p + R_{b-p}$.

Рейтинги составляли в порядке убывания для значений массы (m-p) и гемодинамического сопротивления (Z-p) и в порядке возрастания для величин, характеризующих ПОП (ПОП-p) и опорную функцию (R_{b-p}). Т. е. бифуркациям ВАС, имеющим минимальные значения m и Z, присваивали максимальный рейтинг (4), а самый низкий рейтинг (1) присваивали бифуркациям ВАС, имеющим наибольшие значения показателей массы и гемодинамического сопротивления. Бифуркациям ВАС с наибольшим значением показателей ПОП и R_b присваивали наивысший рейтинг (4), с наименьшим значением – самый низкий рейтинг (1).

Делали это, руководствуясь следующими правилами:

1. В соответствии с принципом В. Ру (принцип минимальных затрат), оптимальные (нормальные) бифуркации должны иметь наименьшие значения массы и гемодинамического сопротивления.

2. К этому принципу добавили предположение о том, что оптимальные (нормальные) бифуркации должны иметь наибольший размер ПОП и наибольшие величины показателя, характеризующего опорную функцию (жесткость конструкции).

Бифуркации ВАС разного типа были ранжированы в соответствии с принципом оптимальности В. Ру. Величину показателя, характеризующего «оптимальность Ру», рассчитывали как сумму рейтинговых оценок (рейтинг оптимальности Ру): $POP = Z-p + m-p$. Бифуркации ВАС, которые имеют более высокие значения показателя POP, считали более оптимальными (нормальными). В этом контексте наиболее оптимальными являются бифуркации ВАС 4-го типа (POP = 6), наименее оптимальными – 3-го типа (POP = 4). Значения POP бифуркаций 1-го и 2-го типов одинаковы и равны 5.

В последующем с учетом второго пункта рассуждений, приведенных выше, бифуркации ВАС разных типов были ранжированы в соответствии с суммарным рейтин-

гом оптимальности (CPO) (см. табл. 2). Величину параметра CPO рассчитывали как сумму рейтинговых оценок: $CPO = POP + ПОП-p + R_{b-p}$. Бифуркации ВАС, имеющие большее значение CPO, считали наиболее оптимальными (нормальными). В соответствии с величиной CPO, наиболее оптимальными являются бифуркации ВАС 1-го типа (CPO = 13), наименее оптимальными бифуркации ВАС 3-го (CPO = 8) и 4-го типов (CPO = 8), промежуточное положение в ряду величин исследуемых показателей занимает бифуркация ВАС 2-го типа со значением CPO = 11.

Если принять во внимание тот факт, что исследовали ВАС практически здоровых людей, критерии, которые были приняты во внимание при определении принципов оптимальности строения бифуркаций ВАС, практически в полной степени отражают выполняемые ими функции, а именно: проведение крови с минимальным гемодинамическим сопротивлением, максимально возможная площадь покрытия, максимальная жесткость конструкции, а также минимальная масса тканей, которая пошла на построение бифуркации. Морфофункциональные принципы оптимальности не являются универсальными для бифуркаций ВАС разного типа.

Выводы

Бифуркации ВАС разного типа в неравной степени принимают участие в выполнении проводящей, распределительной и опорной функций.

Основная роль в выполнении функций по проведению и распределению крови внутри селезенки, а также обеспечению опоры принадлежит бифуркациям 1-го типа.

В качестве морфометрического эталона нормы ВАС можно использовать относительное количество бифуркаций разного типа, а также значения морфометрических показателей, характеризующих бифуркации 1-го типа.

Литература / References

1. Kopylova V., Boronovskiy S., Nartsissov Y. Approaches to vascular network, blood flow, and metabolite distribution modeling in brain tissue. *Bio-phys. Rev.* 2023;15(5):1335–1350. DOI: 10.1007/s12551-023-01106-0.
2. Мелькумянц А.М. О принципах оптимальности при построении сети артериальных сосудов скелетных мышц. *Успехи физиологических наук.* 2018;49(4):3–11. DOI: 10.7868/S030117981804001X. Mel'kumyants A.M. On the principles of optimality in constructing a network of arterial vessels of skeletal muscles. *Advances in Physiological Sciences.* 2018;49(4):3–11. (In Russ). DOI: 10.7868/S030117981804001X.
3. Кафаров Э.С., Дадашев А.Ш., Милтых И.С., Зенин О. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620288. Российская Федерация. Количественная анатомия внутриорган-

ного артериального русла селезенки : заявл. 23.12.2022 : опубл. 19.01.2023.

4. Кафаров Э.С., Дадашев А.Ш., Милтых И.С., Зенин О. Quantitative anatomy of the intraorgan arterial bed of the spleen. Certificate of state registration of the database No. 2023620288, 2022.
4. Зенин О.К., Косников Ю.Н., Никитин О.В., Кафаров Э.С., Дмитриев А.В., Милтых И.С. Компьютерная программа «3D-Vasculograph» для моделирования геометрии внутриорганного сосудистого русла внутренних органов человека. *Медицинская наука и образование Урала.* 2022;(1). Zenin O.K., Kosnikov Yu.N., Nikitin O.V., Kafarov E.S., Dmitriev A.V., Milykh I.S. «3D-Vasculograph» computer program for modeling the geometry of the intraorgan vascular bed of human internal organs. *Medical Science and Education of Ural.* 2022;(1). (In Russ.). DOI: 10.36361/1814-8999-2022-23-1-75-77.

5. Zheng C.H., Xu M., Huang C.M., Li P., Xie J.W., Wang J.B. et al. Anatomy and influence of the splenic artery in laparoscopic spleen-preserving splenic lymphadenectomy. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(27):8389–8397. DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8389.
6. Cieri R.L., Turner M.L., Carney R.M., Falkingham P.L., Kirk A.M., Wang T. et al. Virtual and augmented reality: New tools for visualizing, analyzing, and communicating complex morphology. *J. Morphol.* 2021;282(12):1785–1800. DOI: 10.1002/jmor.21421.
7. Глотов В.А. Структурный анализ кровеносных сосудистых сетей: функциональная анатомия внутреннего просвета кровеносных сосудистых сетей, роль гемодинамического фактора и сил поверхностного натяжения в его формировании, аксиоматический подход. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова.* 2022;20(3):25–29. Glotov V.A. Structural analysis of blood vessel networks: functional anatomy of the inner lumen of blood vessel networks, the role of haemodynamic factor and surface tension forces in its formation, axiomatic approach. *Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov.* 2022;20(3):25–29. (In Russ.).
8. Owen B., Bojdo N., Jivkov A., Keavney B., Revell A. Structural modelling of the cardiovascular system. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2018;17(5):1217–1242. DOI: 10.1007/s10237-018-1024-9.
9. Che Azemin M.Z., Ab Hamid F., Aminuddin A., Wang J.J., Kawasaki R., Kumar D.K. Age-related rarefaction in retinal vasculature is not linear. *Exp. Eye Res.* 2013;116:355–358. DOI: 10.1016/j.exer.2013.10.010.
10. Bassoli E., Denti L., Gatto A., Spaletta G., Sofroniou M., Parrilli A. et al. A planar fractal analysis of the arterial tree of the human thyroid gland: Implications for additive manufacturing of 3D ramified scaffolds. In: Bartolo P.J., Soares de Lemos A.C., Pereira A.M.H., Santos Mateus A.R., Ramos C., Santos C. et al., editors. *High Value Manufacturing. Advanced Research in Virtual and Rapid Prototyping.* London: Taylor & Francis Group; 2014:423–428.
11. Bassoli E., Denti L., Gatto A., Spaletta G., Sofroniou M., Parrilli A. et al. Towards additive manufacturing of ramified scaffolds of the thyroid vascular system: A preliminary fractal analysis. *International Journal of Mechanical Engineering and Technology.* 2018;9(8):429–437. <https://iaeme.com/Home/journal/IJMET> (13.09.2024).
12. Wang R., Li P., Pan Q., Li J.K.J., Kuebler W.M., Pries A.R. et al. Investigation into the diversity in the fractal dimensions of arterioles and venules in a microvascular network – A quantitative analysis. *Microvasc. Res.* 2019;125:103882. DOI: 10.1016/j.mvr.2019.103882.
13. Bandt C. Introduction to fractals. In: Bandt C., Barnsley M., Devaney R., Falconer K., Kannan V., Kumar P.B., V. (eds.). *Fractals, Wavelets, and their Applications.* Springer Proceedings in Mathematics & Statistics. Vol. 92. Springer, Cham; 2014:3–19. DOI: 10.1007/978-3-319-08105-2_1.
14. Arciero J.C., Causin P., Malgaroli F. Mathematical methods for modeling the microcirculation. *Biophysics.* 2017;4(3):362–399. DOI: 10.3934/biophys.2017.3.362
15. Blanco P.J., de Queiroz R. A., Feijóo R.A. A computational approach to generate concurrent arterial networks in vascular territories. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* 2013;29(5):601–614. DOI: 10.1002/cnm.2547.
16. Augustin C.M., Gsell M.A.F., Karabelas E., Willemen E., Prinzen F.W., Lumens J., Vigmond E.J. et al. A computationally efficient physiologically comprehensive 3D–0D closed-loop model of the heart and circulation. *Comput. Meth. Appl. Mech. Eng.* 2021;386:114092. DOI: 10.1016/j.cma.2021.114092.
17. Murray C.D. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J. Gen. Physiol.* 1926;9(6):835–841. DOI: 10/dq9qn9.
18. Hagmeijer R., Venner C.H. Critical review of Murray's theory for optimal branching in fluidic networks. arXiv. Published online; 2018. DOI: 10.48550/arXiv.1812.09706.
19. Crandall C.L., Lin C.J., Wagenseil J.E. Major vascular ECM components, differential distribution supporting structure, and functions of the vasculome. In: Galis Z.J. (ed.) *The Vasculome: From Many, One.* Elsevier; 2022:77–86. DOI: 10.1016/B978-0-12-822546-2.00010-1.
20. Valaris S., Kostourou V. Cell–Extracellular Matrix Adhesions in Vascular Endothelium. In: Papadimitriou E., Mikelis C.M. (eds.). *matrix pathobiology and angiogenesis.* Vol. 12. *Biology of extracellular matrix.* Springer International Publishing; 2023:175–204. DOI: 10.1007/978-3-031-19616-4_7.

Информация о вкладе авторов

Дадашев А.Ш. – разработка дизайна исследования, написание текста.
Кафаров Э.С. – анализ результатов работы, взаимодействие со структурными подразделениями, написание текста.
Зенин О.К. – литературный обзор, анализ современного состояния проблемы (фундаментальная часть), написание текста.
Милтых И.С. – воплощение представленного метода моделирования, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Дадашев Али Шарудиевич, аспирант кафедры «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией», ассистент, ЧГУ, Грозный, <http://orcid.org/0000-0001-8502-0841>.

E-mail: mukulatura95@mail.ru.

Кафаров Эдгар Сабирович, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией», ЧГУ, Грозный, <http://orcid.org/0000-0001-9735-9981>.

E-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru.

Зенин Олег Константинович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры «Анатомия человека», ПГУ, Пенза, <http://orcid.org/0000-0002-5447-1989>.

E-mail: zen.olegz@gmail.com.

Милтых Илья Сергеевич, студент, Медицинский институт ПГУ, Пенза. <http://orcid.org/0000-0002-9130-3255>.

E-mail: i.miltykh@pnzgu.ru.

 **Зенин Олег Константинович**, e-mail: zen.olegz@gmail.com.

Поступила 21.06.2024;
рецензия получена 09.09.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information on the author's contribution

Dadashev A.S. – research design, writing the manuscript.
Kafarov E.S. – analysis of work results, interaction with structural units, writing the manuscript.
Zenin O.K. – literature review, analysis of the current state of the problem (fundamental part), writing the manuscript.
Miltykh I.S. – embodiment of the presented modeling method, writing the manuscript.

Conflict of Interests: authors declare no conflict of interests.

Information about the authors

Ali S. Dadashev, Graduate Student, Department of Normal and Topographical Anatomy with Operative Surgery, Assistant, CSU, Grozny, Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0001-8502-0841>.

E-mail: mukulatura95@mail.ru.

Edgar S. Kafarov, Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Normal and Topographical Anatomy with Operative Surgery, CSU, Grozny, Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0001-9735-9981>.

E-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru.

Oleg K. Zenin, Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy, PSU, Penza, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-5447-1989>.

E-mail: zen.olegz@gmail.com.

Ilya S. Miltykh, Student, Medical Institute, PSU, Penza, Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0002-9130-3255>.

E-mail: i.miltykh@pnzgu.ru.

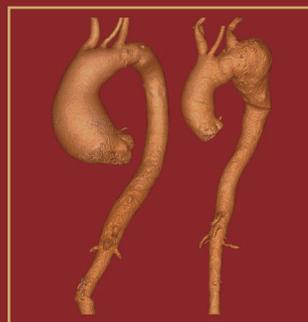
 **Oleg K. Zenin**, e-mail: zen.olegz@gmail.com.

Received 21.06.2024;
review received 09.09.2024;
accepted for publication 14.11.2024.

Вышли

в свет

Б.Н. КОЗЛОВ
Д.С. ПАНФИЛОВ



ХИРУРГИЯ
АНЕВРИЗМЫ
ГРУДНОЙ АОРТЫ

КАРДИОЛОГИЯ:
НАУКА И ПРАКТИКА

МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

Д.А. Воробьева
Е.В. Вышлов
В.В. Рябов

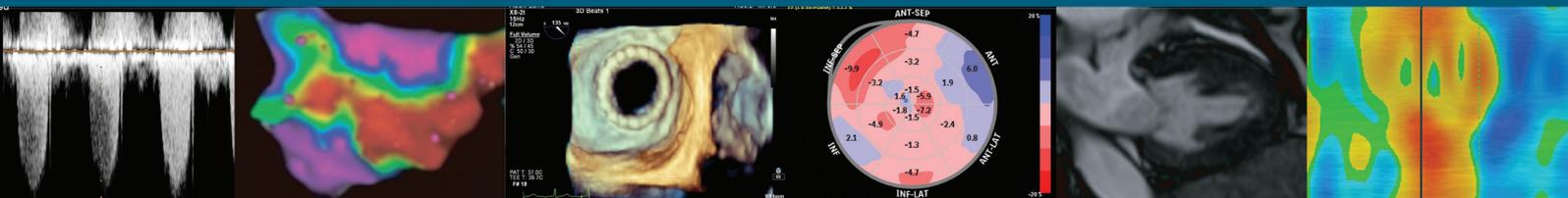
ОСТРЫЙ ИНФАРКТ
МИОКАРДА
ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ
ПОРАЖЕНИИ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ:
ЛАБОРАТОРНЫЕ
БИОМАРКЕРЫ
И СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА

300 лет Российской Академии наук



2024
№13

Е.В. Вышлов
В.В. Рябов



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

4'2024
Том 39