



Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Издается с 2017 года
Выходит 2 раза в год

ТОМ 7 №2, 2023 июль-декабрь

Адрес для писем:

220006,
г. Минск, ул. Ленинградская, 6, каб. 2
Тел.: 363-88-92
E-mail: emcardio@bsmu.by

Свидетельство
о государственной регистрации
средств массовой
информации №1886
от 08.08.2017 г., выданное
Министерством информации
Республики Беларусь

Подписной индекс

в каталоге «Белпочты» – **00666**,
в Интернет-каталоге
«Пресса по подписке»
(через электронный каталог
на сайтах: www.pressa-rf.ru
и www.akc.ru) – **75089**

Подписано в печать

29.12.2023 г.

Бумага мелованная
Печать офсетная
Формат 60x84¹/₈
Усл. печ. л. 18,6
Тираж 100 экз.
Заказ

Отпечатано
в ОАО «Полиграфкомбинат
им. Я. Коласа»
Ул. Корженевского, 20.
220024, г. Минск
ЛП № 02330/32 от 2.08.2018 г.
Выд. Министерством информации
Республики Беларусь

© **Белорусский
государственный
медицинский
университет,
2023**

Учредитель

Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»
220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83
<https://www.bsmu.by>

Главный редактор

Митьковская Наталья Павловна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой кардиологии и внутренних
болезней учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»,
Директор государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»

Ответственный секретарь

Петрова Екатерина Борисовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

Секретарь

Ласкина Ольга Валерьевна
ассистент кафедры кардиологии
и внутренних болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Редакционная коллегия:

Гелис Л.Г., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Григоренко Е.А., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Губкин С.В., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Данилова Л.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Дзядзько А.М., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Карпов И.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Козловский В.И., д-р мед. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
 Копытов А.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Медведева Е.А., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Островский А.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Петрова М.Н., канд. филол. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Пристром А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Руденко Э.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Руденок В.В., председатель редколлегии, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Рузанов Д.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Саливончик Д.П., д-р мед. наук, проф. (Гомель, Беларусь)
 Сидорович Э.К., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Сикорский А.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Суджаева О.А., д-р мед. наук (Минск, Беларусь)
 Усс А.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Цапаева Н.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Янушко А.В., канд. мед. наук, доцент (Гродно, Беларусь)

Редакционный совет:
(Международный консультативный комитет)

Абельская И.С., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Азимферей Леонард, д-р мед. наук, проф. (Тымзгу-Мумреш, Румыния)
 Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
 Бедельбаева Г.Г., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)
 Беляева Л.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Висмонт Ф.И., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Гурина Н.С., д-р биол. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Джунусбекова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)
 Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
 Дударенко С.В., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
 Жебентяев А.И., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
 Камилова У.К., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан)
 Кибира Сатоши, д-р мед. наук, проф. (Акита, Япония)
 Козиолова Н.А., д-р мед. наук, проф. (Пермь, Российская Федерация)
 Костюк Вильям, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)

Красный С.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Кубарко А.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Кульчицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Линн Томми, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)
 Мрочек А.Г., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Оганов Р.Г., акад. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
 Островский Ю.П., председатель редсовета, акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Першаген Йоран, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)
 Пиневич Д.Л., Министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
 Ребров А.П., д-р мед. наук, проф. (Саратов, Российская Федерация)
 Руд Чарльз, д-р наук, проф. (Портленд, США)
 Руммо О.О., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Скугаревский О.А., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Снежицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Гродно, Беларусь)
 Тифи Патрик, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)
 Третьяк С.И., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Федорук А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Хирманов В.Н., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
 Хишова О.М., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
 Хрыщанович В.Я., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Царенков В.М., д-р фарм. наук, проф. (Минск, Беларусь)

Издательская группа:

Балыш Е. М., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Герасименок Д.С., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Корженевская Ю.А. (Минск, Беларусь)
 Мазаник Ю.Н. (Минск, Беларусь)
 Мартусевич Н.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Пинчук А.В., магистр фарм. наук (Минск, Беларусь)
 Плешко А.А. (Минск, Беларусь)
 Пыко А.А., канд. мед. наук (Стокгольм, Швеция)
 Рачок Л.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Рустамов М.Н., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Сахнова О.И., магистр филол. наук (Минск, Беларусь)
 Скаун Л.Н. (Минск, Беларусь)
 Статкевич Т.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Шибeko Н.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Жук Л.И., редактор (Минск, Беларусь)

Содержание

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев 1902

МАСТЕР-КЛАСС

Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (ЧАСТЬ 1 – ГЛАВНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ
«ЛИЦА» И ИХ РОЛЬ В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ) 1903

ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

В.А. Авхименко, А.Б. Тривоженко

НАГРУЗОЧНАЯ КОРОНАРОДОППЛЕРОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ 1911

А.С. Гарипов, И.В. Патеюк

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ
ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 1918

Т.С. Королева, А.Г. Булгак, И.Б. Моссэ, Н.Г. Седляр, О.В. Зотова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ
ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 1928

Г.Э. Кордзахия

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ
АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 1937

А.Л. Черняк, К.О. Рубахов, А.Ю. Островский

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРОПОНИНА I
ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ
В УСЛОВИЯХ РАБОТАЮЩЕГО СЕРДЦА И ГИБРИДНОЙ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 1945

Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова, Ю.П. Островский

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ
ИСХОДОВ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ
ПРИ ПОДКЛЮЧЕНИИ ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ
БАЛЛОННОЙ КОНТРАПУЛЬСАЦИИ 1954

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Н. Семенева, В.А. Переверзев

РОЛЬ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
СИСТЕМ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ТЕЧЕНИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 1962

ИНТЕРЕСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.А. Завалей, И.А. Гребенюк, Е.К. Курлянская, А.А. Ефимова,
А.М. Трошина, В.С. Худницкая, О.Г. Шатова, Т.А. Дубовик,
Л.В. Рачок, Н.Н. Чакова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ
АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ DSG2 1970

И.А. Гребенюк, Е.К. Курлянская, Т.В. Осмоловская, Т.В. Русак,
Л.В. Рачок, Е.А. Завалей, А.М. Трошина, Т.А. Дубовик,
В.С. Худницкая, Я.А. Верас, И.В. Копыток

ВОПРОСЫ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ
РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО
ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА 1975

В.В. Шишко, Д.Б. Гончарик, Л.И. Плащинская, В.Ч. Барсукевич,
А.Р. Часнойть, А.В. Жих

ФЕНОМЕН ИЛИ СИНДРОМ БРУГАДА? 1980

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

К.Ю. Антюх

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ
И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ 1991

А.А. Бируля, М.И. Казакова, Г.Б. Мельникова, Е.Б. Петрова,
С.А. Чижик, Н. П. Митьковская

ПЕРСПЕКТИВЫ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ
В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ 2000

Р.Р. Жмайлик, А.С. Жигалкович, Р.Н. Пыжик, А.Л. Смоляков,
И.В. Сидоренко, И.С. Романовский, В.Д. Мычко, Д.С. Баран, Г.А. Попель

ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ ПОЧКИ: КОНЦЕПЦИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ
ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЧЕЧНОМ СЕГМЕНТЕ АОРТЫ 2009

С.В. Коваль, В.В. Шумовец, И.И. Гринчук, Т.В. Русак, А.А. Ефимова

РОЛЬ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
В ОЦЕНКЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ МИОКАРДА
У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ КОНТРАКТИЛЬНОСТЬЮ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 2014

И.Н. Кожанова

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
ИРБЕСАРТАН/ГИДРОХЛОРТИАЗИД
В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2021

Ли Лейцзяо, Л. Шестакова, Цзяньсунь Дин,
Тяньмэн Сун, Вэньлян Ли, Ю. Островский

ГИДРОГЕЛЬ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И НАНОЧАСТИЦ
ТЕЛЛУРА (CS/TE) – ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ЭФФЕКТИВНОЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПЛАТФОРМЫ 2033

В.Л. Лобашова, И.В. Патеюк, Ю.В. Дыдышко, С.С. Стебунов,
А.А. Качан, М.В. Елесина, А.Р. Заркуа, Н.В. Шпигун

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У КОМОРБИДНЫХ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ 2041

Contents

EDITOR'S ARTICLE

- N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev 1902

MASTER-CLASS

N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev

- MICROCIRCULATION (PART 1 – MAIN PLAYERS AND THEIR ROLE IN THE CIRCULATORY SYSTEM)** 1903

ORIGINAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS

Viktor. A. Avkhimenko, Alexandr B. Trivozhenko

- EXERCISE CORONARY DOPPLER IN ASSESSMENT OF EFFICIENCY PHYSICAL REHABILITATION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS** 1911

A. Harypau, I. Patsiyuk

- STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN YOUNG PATIENTS WITH VENTRICULAR PACING IN THE LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD** 1918

T.S. Koroleva, A.G. Bulgak, I.B. Mosse, N.G. Sedlyar, O.V. Zotova

- ASSOCIATION OF THE HEMOSTASIS GENE POLYMORPHISMS WITH CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION** 1928

George E. Kordzakhia

- STRATEGY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMPOUND ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF CAROTID AND LOWER EXTREMITY ARTERIES** 1937

A. Charniak, K. Rubakhov, A. Ostrovsky

- PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INDICATORS OF THE DYNAMICS OF TROPONIN I CONCENTRATION AFTER OFF-PUMP CORONARY BYPASS GRAFTING AND HYBRID MYOCARDIAL REVASCULARIZATION** 1945

R. Yarosh, L. Shestakova, Y. Ostrovsky

- PREDICTION OF ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CARDIOGENIC SHOCK AFTER OPEN HEART SURGERY WITH INTRA-AORTIC BALLON CONTRAPULSION** 1954

FUNDAMENTAL STUDIES

I.N. Semeneyna, V.A. Pereverzev

- ROLE OF RHYTHMIC ORGANIZATION OF BIOLOGICAL SYSTEMS IN THE ARISE AND COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES** 1962

AN INTERESTING CLINICAL CASE

E.A. Zavaley, I.A. Grebeniuk, E.K. Kurlyanskaya, A.A. Efimova, A.M. Troshyna, V.S. Khudnitskaya, O.G. Shatova, T.A. Dubovik, L.V. Rachok, N.N. Chakova

- A MEDICAL CASE OF BIVENTRICULAR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH A MUTATION IN DSG2 GENE** 1970

I.A. Grebeniuk, E.K. Kurlyanskaya, T.V. Osmolovskaya, T.V. Rusak, E.A. Zavaley, A.M. Troshyna, T.A. Dubovik, V.S. Khudnitskaya, L.V. Rachok, Y.A. Veras, I.V. Kopytok

- ISSUES OF OUTPATIENT DIAGNOSIS OF ACUTE CARDIAC REJECTION IN A PATIENT WHO UNDERWENT ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION** 1975

V.V. Shyshko, D.B. Goncharik, L.I. Plashchinskaya, V.C. Barsukevich, A.R. Chasnoits, A.V. Zhykh

- PHENOMENON OR BRUGADA SYNDROME?** 1980

REVIEWS AND LECTURES

K. Antyukh

- NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISKS** 1991

A.A. Birulya, M.I. Kazakova, G.B. Melnikova, E.B. Petrova, S.A. Chizhik, N.P. Mitkovskaya

- PROSPECTS OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN STUDYING PATHOLOGICAL PROCESSES IN CARDIOLOGICAL PATIENTS** 2000

R. Zhmailik, A. Zhigalkovich, R. Pyzhik, A. Smoliakov, I. Sidorenko, I. Romanovskiy, V. Mychko, D. Baran, G. Popel

- WARM RENAL ISCHEMIA: THE CONCEPT FOR OVERCOMING ISCHEMIC RENAL DAMAGE DURING OPERATIONS ON THE RENAL SEGMENT OF THE AORTA** 2009

S. Koval, V. Shumovets, I. Grinchuk, T. Rusak, A. Yefimova

- THE ROLE OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS IN ASSESSING MYOCARDIAL VIABILITY IN PATIENTS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR CONTRACTILITY** 2014

Irina N. Kozhanova

- FIXED-DOSE IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE COMBINATION IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION** 2021

Li Leijiao, L. Shestakova, Jianxun Ding, Tianmeng Sun, Wenliang Li, Yu. Ostrovsky

- TELLURIUM-BASED CHITOSAN HYDROGEL AS AN EFFICIENT NIR-INDUCED ANTIBACTERIAL PLATFORM** 2033

V. Labashova, I. Pateyuk, Y. Dydyshko, S. Stebunov, A. Kachan, M. Yelesina, A. Zarqua, N. Shpigun

- CARDIOVASCULAR RISK IN COMORBID PATIENTS AFTER METABOLIC SURGERY** 2041

ПРЕДУКТАЛ® 80 мг ОД

Триметазидина дигидрохлорид

 **УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
НА ЛЮБОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ
СТЕНОКАРДИИ⁴**

**РАБОТАЕТ
НАПРЯМУЮ
В КАРДИО-
МИОЦИТЕ¹⁻³**

**ПРЕДУКТАЛ
БЫСТРО УМЕНЬШАЕТ
СИМПТОМЫ
СТЕНОКАРДИИ⁴**



 **ОДНОКРАТНО**

 **УТРОМ**

 **ВО ВРЕМЯ
ЕДЫ**

1. Fillmore N et al. Br J Pharmacol. 2014;171(8):2080-2090. 2. Kantor PF et al. Circ Res. 2000;86(5):580-588.
3. Fragasso G et al. Eur Heart J. 2006;27(8):942-948.
4. Glezer M, CHOICE-2 study investigators. Adv Ther. 2018;35(7):1103-1113

СОСТАВ*: Предуктал® ОД, капсулы с пролонгированным высвобождением, содержащие 80 мг триметазидина; **ПОКАЗАНИЯ***: показан взрослым в качестве дополнительной симптоматической терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, не достигших адекватного контроля при применении антиангинальных препаратов первой линии или с непереносимостью данных препаратов. **ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ***: Рекомендуемая доза - одна капсула триметазидина 80 мг один раз в сутки во время завтрака. После трех месяцев лечения следует провести оценку пользы терапии, и, если эффекта лечения не наблюдается, следует прекратить прием триметазидина. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина [30-60] мл/мин) дозу препарата снижают вдвое, рекомендуемая доза - одна таблетка 35 мг утром во время еды. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***: повышенная чувствительность к активной субстанции или любому другому из вспомогательных веществ. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног, и другие двигательные нарушения, имеющие отношение к паркинсонизму, тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ***: лекарственное средство не предназначено для купирования приступов стенокардии и не показано для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на прегоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии, патология коронарных сосудов должна быть заново оценена, и применяемое лечение скорректировано. Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение мышечного тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с шаткостью походки или гипотонией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***: **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*** **БЕРЕМЕННОСТЬ*** Избегать назначения. **КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ***: Применение противопоказано. **ВЛИЯНИЕ НА ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МАШИНАМИ***: необходимо соблюдать осторожность, сообщалось о случаях головокружения и сонливости. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ***: Частые: головокружение, головная боль, боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, сыпь, зуд, крапивница, астения. Редкие: учащенное сердцебиение, экстрасистолы, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может быть ассоциирована с недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивное лечение, покраснение. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), нестабильность походки, синдром беспокойных ног, другие относящиеся к паркинсонизму двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения лечения, расстройства сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, АГЕР (острое генерализованное экзантемное пустулезное высыпание), ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитарная пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА* СВОЙСТВА*** Триметазидин действует как метаболический агент, сохраняя внутриклеточные уровни высокоэнергетических фосфатов миокарда. Противоишемические влияния достигаются без сопутствующих гемодинамических эффектов. **ФОРМА ВЫПУСКА***: 30 капсул с пролонгированным высвобождением. LES LABORATOIRES SERVER 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex - Франция, www.servier.com

Производитель: ООО "СЕРВЬЕ РУС" 108828 Россия, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр. 1 или ЗАО "Фармацевтический завод ЭГИС" 1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфельди, 118-120. * Для получения полной информации см. инструкцию по применению лекарственного средства для вашей страны (согласована МЗ РБ от 16.08.2022). Регистрационное удостоверение ЛП-№000215-ГП-ВУ от 16.08.2022 до 03.06.2026 г.

Рекламный материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Следует избегать приема во время беременности.

Представительство «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь.

220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70-303. Тел.: (+375 17) 306-54-55, 306-54-56, факс: (+375 17) 306-54-50

SERVIER
moved by you



Все глобальное начинается с маленького.

Конфуций

Глубокоуважаемые коллеги!

Для нас огромная честь представить вашему вниманию очередной выпуск журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски», который начинается с рубрики «Мастер-класс», посвященной одной из самых интересных и актуальных проблем не только современной кардиологии, но и медицинской науки в целом.

Начиная с конца 80-х годов, в БелНИИ «Кардиология» под управлением директора-академика НАН РБ, доктора медицинских наук, профессора Г.И. Сидоренко очень успешно развивалось это направление: исследовалась патофизиология микроциркуляторного русла, были разработаны методы диагностики микроциркуляторных расстройств и сопутствующих гемореологических нарушений при острых, хронических формах ишемической болезни сердца, в спортивной медицине, и механизмы их эффективной коррекции, получившие международное признание. К сожалению, был и печальный для микроциркуляции период, связанный с ее неприятием и отрицанием патофизиологических основ. Благодаря результатам крупных международных исследований, появлению современных визуализирующих технологий и, безусловно, кропотливой работе профессионалов, состоялся справедливый для понимания микроциркуляции прорыв и признание ее роли в патогенезе основных неинфекционных заболеваний.

В настоящее время в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» и на кафедре кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», под руководством доктора медицинских наук, профессора Н.П. Митьковской, проводится целый ряд исследований, охватывающих все аспекты микроциркуляторной дисфункции и микроциркуляторной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом и хроническими формами ишемической болезни сердца, у лиц с проблемами реперфузии, у пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда, ишемической, диабетической и метаболической кардиопатиями, вторично индуцированной эндотелиальной дисфункцией, как причиной инфаркта миокарда 2-го типа.

Это явилось мотивацией представить в журнале «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» ряд обзоров, посвященных современным взглядам на структуру и морфофункциональные особенности всех уровней микроциркуляции; основные механизмы регуляции артериолярного кровотока и результаты исследований, посвященных микрососудистым эндотелиальным клеткам, визуализирующим методам оценки, контроля и коррекции микроциркуляторных нарушений. Результаты исследований наших и зарубежных коллег по этим проблемам уже были представлены в предыдущих номерах и продолжают освещаться в текущем номере.

Рады будем вас видеть в числе наших постоянных читателей и будущих авторов!

В канун Нового 2024 года поздравляем всех авторов и читателей нашего журнала, коллег и друзей с НОВЫМ ГОДОМ!!! И пусть приближающийся год Дракона поделится своими самыми сильными качествами: благородством, великодушием, требовательностью к себе, дальновидностью и новаторскими свершениями!

Здоровья! Удачи! Подтверждений вашим самым смелым Гипотезам! Новых творческих идей!!!

*Профессор кафедры кардиологии
и внутренних болезней БГМУ, д.м.н., профессор
Руководитель функциональной группы
гемореологии и микроциркуляции БелНИИК (1995–2008 гг.)*

Н.Л. Цапаева

*Заведующий лабораторией атеросклероза
БелНИИК (1989–1995гг), к.м.н.
В.Г. Цапаев*

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1903>

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (ЧАСТЬ 1 – ГЛАВНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ «ЛИЦА» И ИХ РОЛЬ В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ)

Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
ntsapaeva@yandex.ru

УДК 616.12-008:616.16

Ключевые слова: микроциркуляция, артериолы, капилляры, вены, артериоло-венулярные шунты, лимфатические капилляры, эндотелий, гликокаликс эндотелиальных клеток.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев. Микроциркуляция (часть 1 – главные действующие «лица» и их роль в системе кровообращения). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1903–1910.

В статье представлены современные взгляды на микроциркуляцию, которая является терминальным компартментом сердечно-сосудистой системы, встроенным в структуру тканей и определяющим целевую функцию кровообращения – обмен между кровью и тканями субстратами энергией и информацией, что обеспечивает поддержание процессов жизнеобеспечения на уровне клеток. Отражены гемодинамические особенности, определяющие основные функции микроциркуляторных сосудов как важнейшего звена кровообращения. Подробно изложена структура и морфофункциональные особенности всех уровней микроциркуляции, включающей мельчайшие сосуды терминального русла, которые сохраняют морфологическое строение артерий и вен. Выделены основные механизмы регуляции артериолярного кровотока: нейрогуморальный, миогенный,

метаболический. Дана подробная характеристика эндотелию. Отмечена роль барьерной функции эндотелия в поддержке баланса между осмотическим и гидростатическим давлением и в формировании лимфатической системы для дренирования избытка интерстициальной жидкости. Представлены результаты исследований, посвященных микрососудистым эндотелиальным клеткам, в которых особенно активны гены, кодирующие белки базальных мембран. Акцентируется внимание на морфологических и функциональных свойствах гликокаликса эндотелиальной клетки как новой клинической парадигмы. Гликокаликс присутствует во всех капиллярах, артериях и венах и представляет собой структуру дистантного взаимодействия эндотелиальных клеток с окружающей их средой, изменяясь при патологических состояниях (адгезия, тромбообразование, апоптоз).

MICROCIRCULATION (PART 1 – MAIN PLAYERS AND THEIR ROLE IN THE CIRCULATORY SYSTEM)

N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Key words: microcirculation, arterioles, capillaries, venules, arteriole-venular shunts, lymphatic capillaries, endothelium, glycocalyx of endothelial cells.

FOR REFERENCES. N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev. Microcirculation (part 1 – main players and their role in the circulatory system). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1903–1910.

The article presents modern views on microcirculation, which is the terminal compartment of the cardiovascular system, built into the tissue structure and determining the target function of blood circulation – the exchange between blood and tissues of substrates, energy and information, which ensures the maintenance of life support processes at the cellular level.

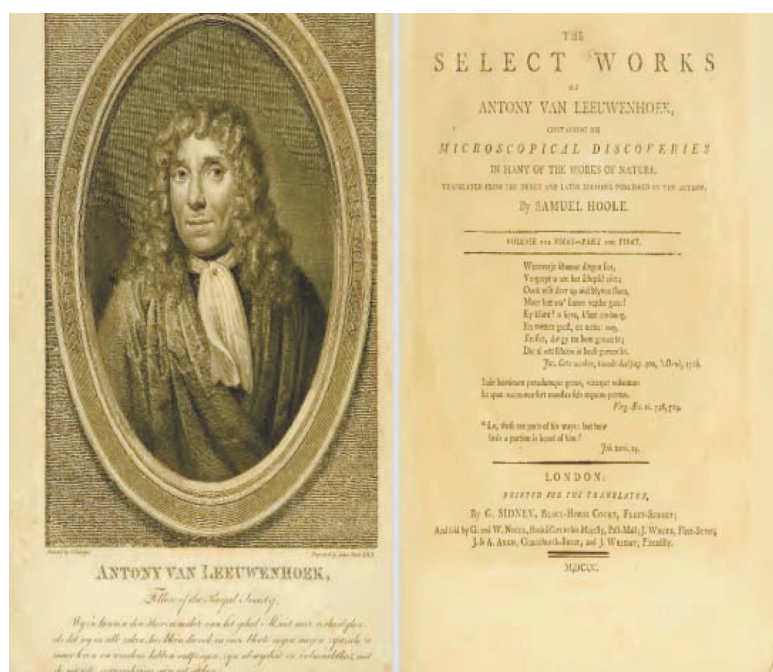
The paper highlights the hemodynamic features that determine the main functions of microcirculatory vessels as the most important part of the blood circulation. The structure and morphofunctional features of all levels of microcirculation including the smallest vessels of the terminal bed, which preserve the morphological structure of arteries and veins, are described in detail. The main

mechanisms of regulation of arteriolar blood flow are identified: neurohumoral, myogenic, and metabolic. A detailed description of the endothelium is given. The role of the barrier function of the endothelium in maintaining the balance between osmotic and hydrostatic pressure and in the formation of the lymphatic system for drainage of excess interstitial fluid has been noted. The results of studies on microvascular endothelial cells, in which genes encoding

basement membrane proteins are especially active, are presented. Attention is focused on the morphological and functional properties of the endothelial cell glycocalyx as a new clinical paradigm. The glycocalyx is present in all capillaries, arteries and veins and is a structure of distant interaction of endothelial cells with their environment, changing under pathological conditions (adhesion, thrombus formation, apoptosis).

Рисунок 1. Несколько сотен писем, написанные Антони Ван Левенгуком членом Лондонского королевского общества были изданы отдельной книгой под названием «Тайны природы, открытые Антонием Левенгуком при помощи микроскопов», Лондон 1683 г.

Figure 1. Several hundred letters written by Antonie Van Leeuwenhoek, a member of the Royal Society of London, were published in separate books entitled, London, 1683



В 1628 году Вильям Гарвей опубликовал результаты опытов, в которых при надавливании на живую плоть наблюдалось выделение мельчайших капелек крови из разреза мышечной ткани. Проведенная им огромная экспериментальная работа доказала непрерывность кровообращения. На этом основании Гарвей заключил, что между артериальным и венозным звеньями системы кровообращения существуют мельчайшие каналы, наблюдать которые в то время не позволяло отсутствие соответствующей техники [1].

В 1674 году с помощью микроскопа Ван Левенгук определил размеры и пространственную плотность микроциркуляторных сосудов плавника угря и рассчитал скорость эритроцитов в этих сосудах, которая составляла 2 мм/с [2]. Эта работа рассматривается как первое визуальное доказательство существования микроциркуляции (рисунок 1).

Микроциркуляция – это терминальный компартмент сердечно-сосудистой системы, встроенный в структуру тканей, в котором реализуется целевая функция кровообращения, состоящая в обмене между кровью и тканями субстратами, энергией и информацией, что обеспечивает поддержание процессов жизнеобеспечения на уровне клеток.

Около 80% общего перепада давления между аортой и полой веной приходится на микроциркуляторный уровень. Эти особенности отличают микроциркуляторное русло от более крупных сосудов. Микроциркуляция выполняет три основные функции:

- ❖ снабжение органов и тканей кислородом;
- ❖ удаление отработанных метаболитов (углекислого газа (CO_2), молочной кислоты, белковых и липидных катаболических дебрисов и т.д.);
- ❖ поддержание стабильного кровотока в тканях даже в условиях изменений центрального артериального давления.

Основными процессами для реализации являются диффузия и фильтрация. Для эффективного обеспечения клеток энергетическими субстратами (кислород, глюкоза и др.) необходимо иметь разветвленную систему транспорта крови в непосредственной близости к клеткам тканей. Собственно эту функцию выполняют **капилляры**. Структурно в систему микроциркуляции включают мельчайшие сосуды терминального русла, сохраняющие морфологическое строение артерий и вен, соответственно: приводящие терминальные артериальные сосуды – **капилляры**, **артериолы** и первичные отводящие сосуды – **венулы** и **артериоло-венулярные шунты**, а также **лимфатические капилляры** и **отводящие сосуды лимфатической системы** (рисунок 2) [3].

Включение артериол, венул и артериоло-венулярных шунтов в систему микроциркуляции обусловлено их исключительной ролью в регуляции собственно микроциркуляторного кровотока.

Артериолы – терминальные артериальные сосуды диаметром 80–100 мкм, доставляющие кровь к тканевым клеткам. Важная функция артериол – регуляция притока крови к капиллярной сети. Именно артериолы обеспечивают соответствие интенсивности капиллярного кровотока метаболическим потребностям тканей.

Из всех сосудов микроциркуляторного русла только артериолы обладают механизмом активного мышечного сокращения. В артериолах мышечные клетки расположены в один слой и управляются адренергическими и холинергическими нервными волокнами. В отличие от артериол капилляры не ин-

нервируются и уже лишены гладкомышечных элементов за исключением единичных спорадических клеток. Конструкция артериального русла организована в виде двух схем: аркадная сеть (артериолы > 25 мкм) и последовательное древовидное, фрактальное ветвление дистальных более мелких ветвей. Собственно микроциркуляция, то есть процесс газообмена, происходит после того, как питающая артериола (внутренний диаметр 100–200 мкм) разветвляется на артериолы первого порядка (50–100 мкм). На это сосудистое звено приходится до половины сосудистого сопротивления кровотоку. Причем гладкомышечные клетки (ГМК), составляющие внешний слой артериол, регулируют их просвет, изменяя таким образом поток протекающей крови. И.П. Павлов так охарактеризовал действие ГМК: «Мышцы артериол как краны пускают кровь в капилляры, когда это необходимо». Приведенный ниже рисунок дает представление о мощности этих сосудистых сфинктеров (рисунок 3).

Регуляция артериального кровотока осуществляется как центральными механизмами, так и местными (паракринными) влияниями. Центральное управление ГМК артериол осуществляется парасимпатическими и симпатическими нервами и эндокринными воздействиями. Паракринная регуляция обеспечивается продуктами метаболизма окружающих тканей и их сигнальными молекулами. Кроме вышеперечисленных механизмов следует указать на существование в артериолах соединительных щелей между гладкомышечными и эндотелиальными клетками, осуществляющими межклеточные взаимодействия и формирование локального ответа на возникающие изменения. Выделяют три основных механизма этой регуляции:

- ❖ нейрогуморальный,
- ❖ миогенный,
- ❖ метаболический.

Если нейрогуморальные механизмы – это преимущественно интегральные механизмы, управляющие тканевым кровотоком на уровне органов и их систем, то миогенный и метаболический способ управления кровотоком этого уровня ответственны за локальное обеспечение тканей кислородом, нутриентами и т.д. В зоне тканевого кровотока местные регуляторные контуры доминируют над центральными нейроэндокринными механизмами, гуморальная регуляция преобладает над рефлекторными взаимодействиями. Нейрогенные воздействия сосредоточены на прекапиллярном уровне, а именно на артериолах. Это вазоконстрикторные симпатические норадреналиновые воздействия, действующие через рецепторы, и вазодилатация,

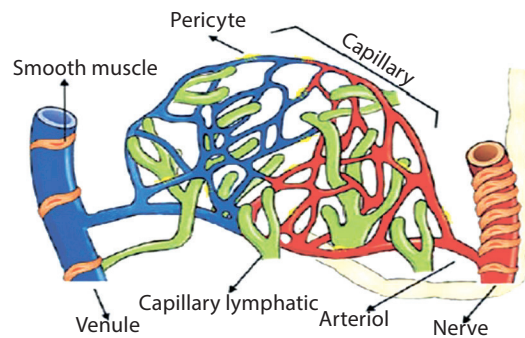
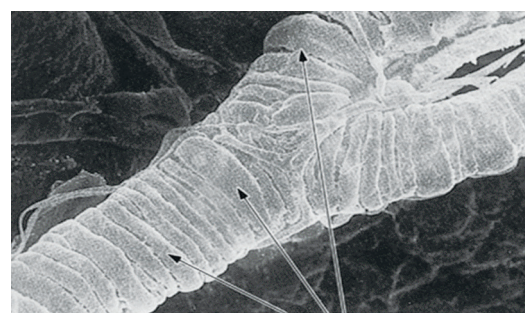


Рисунок 2.
Схема системы
микроциркуляции

Figure 2.
Microcirculation system
diagram



Sherwood, Lauralee
Human Physiology, 2nd
West Publishing

Рисунок 3.
Артериола

Figure 3.
Arteriole

реализуемая адреналином через ГМК. Констрикторному миогенному эффекту препятствуют тканевые метаболиты, обладающие сосудорасширяющим эффектом [4].

Капилляры – это сеть мельчайших сосудов с внутренним диаметром 4–8 мкм. Эти сосуды являются конечным сегментом ветвления сосудистого дерева. Существует два принципиальных пути капиллярного кровотока: прямой, когда капилляры идут от артериолы к веноле и капиллярные сети. В последнем случае капилляры отходят от артериального конца артериолы и впадают в нее, ближе к венозной части. Плотность капилляров в различных органах неодинакова и соотносится с уровнем их метаболизма. Например, в 1 мм³ ткани мозга, почек, печени, миокарда около 2500–3000 капилляров, в скелетных мышцах от 300 до 1000 на мм³. В покое в тканях функционирует около 40% имеющихся капилляров и при увеличении потребности в кислороде их количество может существенно увеличиться. Плотность капилляров в миокарде во время максимальной нагрузки может возрастать с 1000 до 4000 на мм³ [3]. Морфологически в капиллярах выделяют три слоя: внутренний слой, состоящий из эндотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране; второй слой состоит из перicyтов, отростки которых проникают во внутренний слой и контактируют с эндотелиальными клетками; третий внешний слой представ-

лен коллагеновыми и пре-коллагеновыми волокнами и адвентициальными клетками, предшественниками фибробластов, остеобластов и адипоцитов. Наибольший интерес представляет внутренний слой – эндотелиальные клетки (ЭК).

В зависимости от свойств эндотелиального слоя выделяют три типа капилляров:

❖ **капилляры с непрерывным слоем ЭК**, наиболее распространены в организме и встречаются в мышцах, соединительной ткани, легких, центральной нервной системе, тимусе, селезенке, экзокринных железах;

❖ **фенестрированные капилляры**, эндотелий в них настолько тонкий, что внутренние везикулы образуют небольшие поры 25×100 нм. Такие капилляры имеются там, где процессы транспорта должны происходить особенно интенсивно: в почечных клубочках, эндокринных органах, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, сосудистом сплетении мозга;

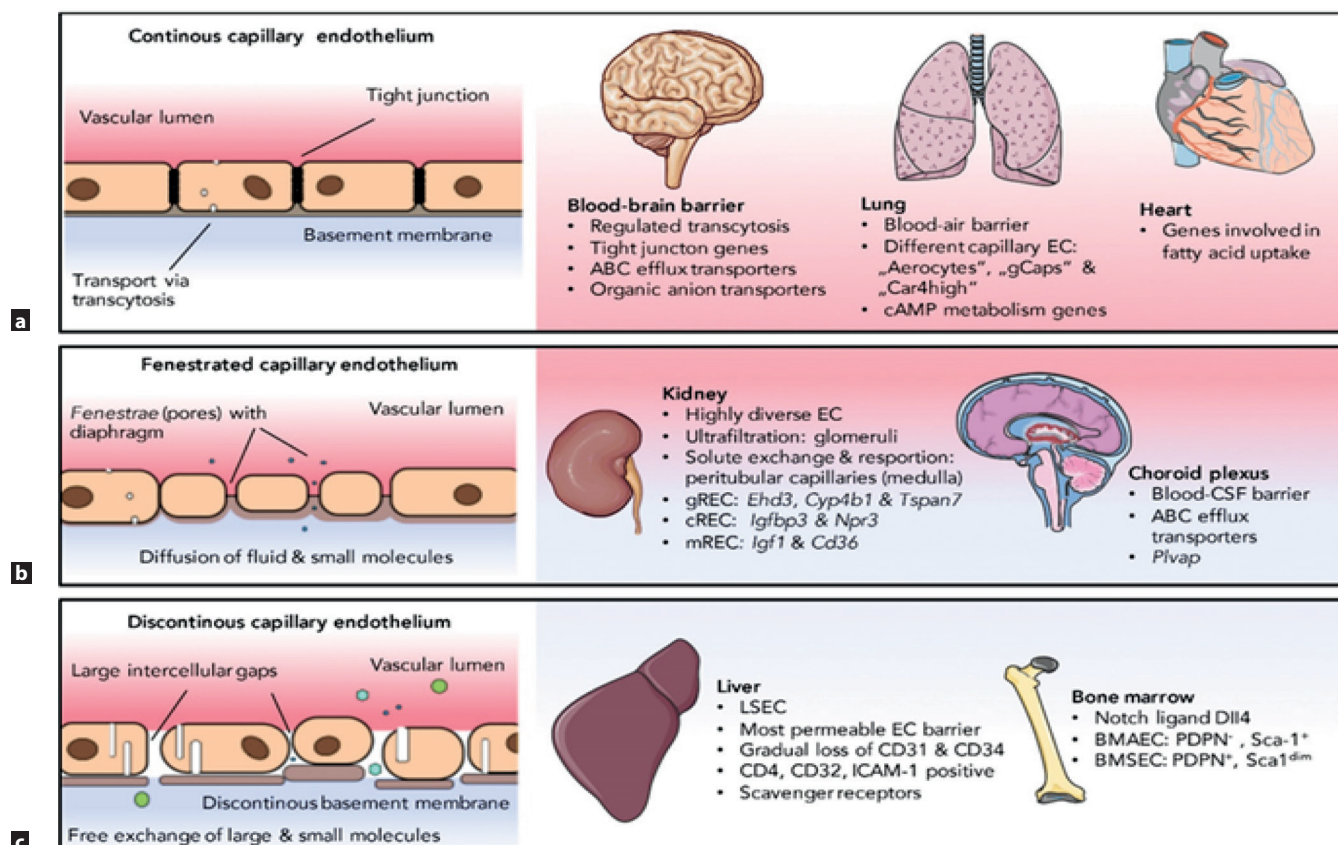
❖ **синусоидные или перфорированные капилляры** – это капилляры большого диаметра (до $30-40$ мкм), характерны для печени, селезенки, костного мозга, коры надпочечников и для структур, участвующих в выработке или абсорбции жидкости (почечный клубочек, сосудистое сплетение головного мозга, кишечные ворсинки) (рисунок 4) [4].

Каждый капилляр «обслуживает» приблизительно 500 клеток. В среднем длина капилляра составляет $0,5-1,1$ мм, а диаметр $5-7$ мкм. Скорость кровотока в нем составляет порядка $0,5-1$ мм/с. Это означает, что эритроцит крови пребывает в капилляре около 1 с, а в одном капилляре одновременно находится $10-12$ клеток. Важно отметить, что средний диаметр эритроцита равен $8-10$ мкм, что больше диаметра капилляра. Следовательно, для прохождения эритроцита через капилляр эритроцит должен изменить свою форму. Это возможно благодаря эластичности клеточной мембраны эритроцита. Деформируемость эритроцита определяется свойствами его эритроцитарной мембраны, а именно ее фосфолипидным составом [5]. При его изменении, например, при уменьшении содержания ненасыщенных жирных кислот в структуре эритроцитарной мембраны красные клетки становятся более ригидными и неспособными проходить по капиллярам. В этом случае их миграция в венозный отдел системы кровообращения осуществляется по артериоло-венулярным шунтам. Здесь эритроциты также отдают тканям кислород, но его диффузия уменьшается в 100 раз, по сравнению с капиллярами.

Венулы. После прохождения крови по капиллярам она поступает в посткапиллярные венулы (диаметром $6-8$ мкм), которые

Рисунок 4.
Три типа капилляров:
а – капилляры с непрерывным слоем эндотелиальных клеток;
б – фенестрированные капилляры;
с – перфорированные капилляры [4]

Figure 4.
Three types of capillaries: a – capillaries with a continuous layer of endothelial cells;
b – fenestrated capillaries; c – perforated capillaries [4]



собирают кровь из нескольких капилляров. В зависимости от диаметра различают несколько типов этих сосудов:

- ❖ собирательные венулы, диаметром 30–50 мкм, образуются в результате слияния посткапиллярных венул;

- ❖ когда они достигают диаметра 50 мкм, в их стенке появляются гладкомышечные клетки;

- ❖ мышечные венулы (диаметр до 100 мкм) характеризуются хорошо развитой средней оболочкой, в которой в один ряд лежат гладкомышечные клетки. Последние отличаются слабым развитием сократительных элементов и отсутствием строгой ориентации.

Стенки более крупных венул подобны артериоларным, но тоньше. В скелетной мышечной ткани гладкомышечный слой в венулах отсутствует. По ветвящейся архитектуре венозная сеть похожа на артериоларную, за исключением того, что венозные сосуды более многочисленны, а отдельные сегменты короче и шире.

Артериоло-венулярные анастомозы (АВА) – это шунтирующие сосуды, соединяющие артериолу с венулой, минуя капилляры. АВА имеются почти во всех органах и обеспечивают соединение артериального русла с венозным в обход капилляров. Диаметр АВА варьирует в пределах 30–500 мкм. Различают две группы анастомозов: истинные (шунты) по которым сбрасывается артериальная кровь и атипичные (полушунты), по которым течет смешанная кровь. Есть анастомозы с постоянным кровотоком и с регулируемым кровотоком. В обычных условиях регулируемые анастомозы закрыты и кровь проходит через капиллярную сеть. Можно выделить три основные целевые функции АВА:

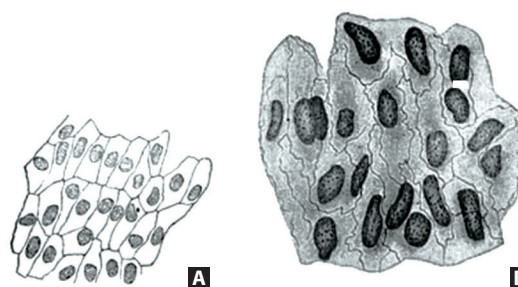
- ❖ участие в терморегуляции;
- ❖ управление капилляризацией ткани, т.е. управление количеством функционирующих капилляров;
- ❖ собственно шунтирование капиллярного сегмента.

Анастомозы с постоянным кровотоком широко представлены на участках, подвергающихся действию низких температур (в коже губ, носа, ушей, подушечках пальцев кистей и стоп ногтевого ложа). Регуляцию капиллярного кровообращения посредством анастомозов можно наблюдать в коже при повышении (свыше 35 °C) или понижении (ниже 15 °C) температуры окружающей среды. Существуют состояния, при которых прохождение крови по капиллярам затруднено. Это может происходить при критической ишемии конечностей при, так называемом, *plugging* синдроме, когда лейкоциты закупоривают капилляры или при снижении дефор-

мационной способности эритроцитов (ригидность эритроцитов – *red blood cell rigidity*).

АВА участвуют в регуляции кровенаполнения соответствующих органов: в физиологических условиях при изменениях функциональной нагрузки; при патологии, например, при ангиоспазме травматического или воспалительного характера, воздействии термических, химических или механических факторов, при онкологической патологии, коронарном спазме или артериальной гипертензии [6, 7, 8].

Эндотелий – является самым древним компонентом сосудистой системы. Можно предположить, что появление эндотелия обеспечило критический новый уровень вазорегуляции, позволяющий создавать системы с более высоким давлением. Кроме того, барьерная функция эндотелия предотвращала потерю белков плазмы, необходимых для поддержания равновесия между осмотическим и гидростатическим давлением. Более высокое давление требовало не только более высокого осмотического давления, но и формирования лимфатической системы для дренирования избытка интерстициальной жидкости [9]. Продолжительность жизни ЭК, если они находятся в «спокойном» состоянии и не пролиферируют, превышает 1 год. ЭК очень чувствительны к механическим сдвиговым воздействиям и эти воздействия существенно отличаются в сосудах разного калибра. Соответственно этому, и регуляторные механизмы ЭК крайне вариабельны. Фактически ЭК в различных отделах сосудистого русла можно рассматривать как субпопуляции со своими специфическими морфо-функциональными характеристиками. Так в модельных экспериментах было обнаружено, что в крупных сосудах экспрессируется около 500 генов, тогда как в микроциркуляторном русле более 2500 генов [10]. Большинство генов, специфичных для ЭК крупных сосудов, участвуют в биосинтезе и ремоделировании внеклеточного матрикса. Интересно, что уровни экспрессии общих маркеров ЭК, таких как фактор Виллебран-



А – эндотелиальные крупных и средних сосудов; В – эндотелий мелкой артерии, обработанной AgNO₃. По Щелкунову.

Рисунок 5. Эндотелиальные клетки сосудов разного калибра

Figure 5. Vascular endothelial cells of different caliber

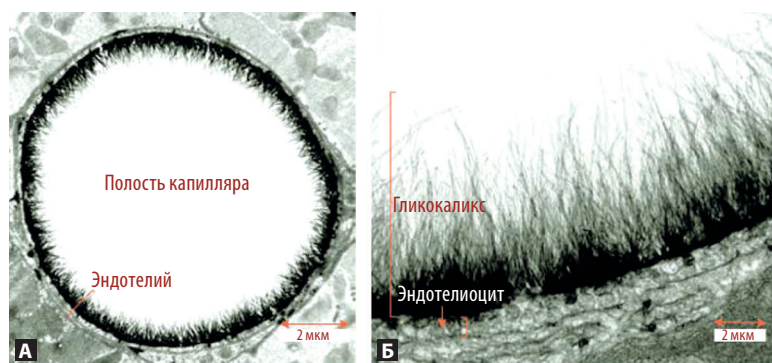


Рисунок 6.
Электронно-микроскопический вид гликокаликса

Figure 6.
Electron microscopic view of glycocalyx

да (vWF) и васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM1) прямо коррелируют с диаметром сосудов. В микрососудистых ЭК особенно активны гены, кодирующие белки базальных мембран. Кроме фенотипических различий ЭК по ходу сосудистого дерева, эндотелий проявляет сильную гетерогенность за счет адаптации к локальным требованиям в конкретной сосудистой нише. По меньшей мере можно выделить три класса эндотелия, адаптировавшегося к специфическим условиям различных органов, представленных выше на рисунке 3. Установлено, что около 350 генов по-разному экспрессируются при изменении гемодинамических сил [11]. Морфологически эндотелий представляет собой непрерывный монослой, образованный из ЭК, связанных между собой (рисунок 5).

Соединение ЭК осуществляется различными адгезивными структурами или межклеточными соединениями, образованными трансмембранными адгезивными молекулами, связанными с сетью цитоскелетных белков [12]. ЭК на протяжении всей своей жизни сохраняют выраженную способность к пролиферации, что обеспечивает процессы репарации и регенерации эндотелия и рост новых сосудов. ЭК обладают широким адап-

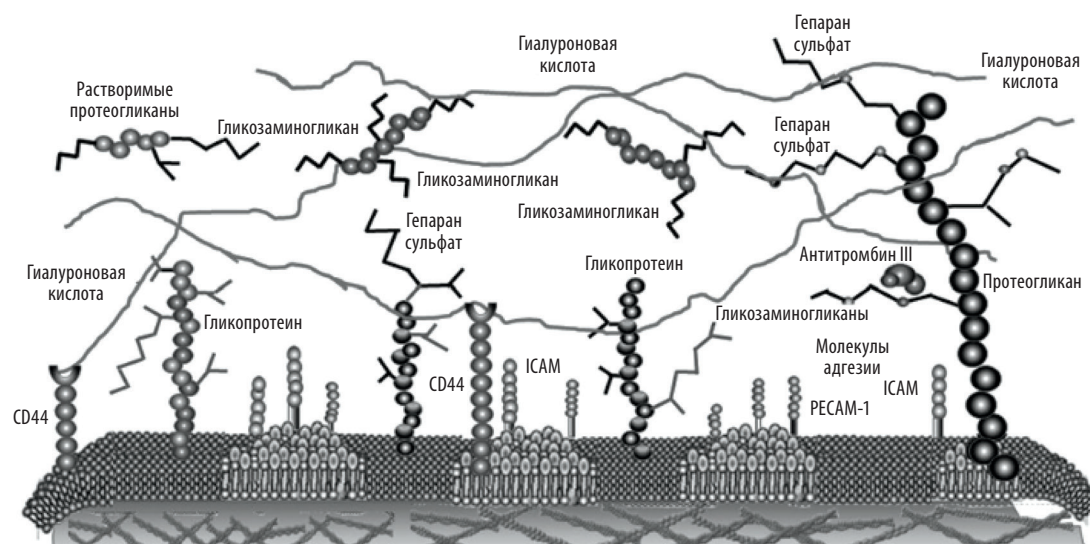
тационным потенциалом и их морфология, в значительной степени, определяется внешними, в частности гидродинамическими условиями. Они легко адаптируются к сдвиговому напряжению, создаваемому током крови. Центр образования микротрубочек в ЭК, расположенный рядом с ядром, всегда ориентирован по направлению к сердцу независимо от направления кровотока. ЭК представляют собой очень динамичную структуру. Эпителиоидное расположение клеток эндотелия сохраняется только в нормальных условиях; при различных же раздражениях клетки резко изменяют свою геометрию и приобретают вид клеток, почти совершенно не отличимых от фибробластов. ЭК расположены на базальной мембране, её структуру составляют коллаген IV–V типов, гликопротеины, фибронектин, ламинин, протеогликаны. Правильнее было бы сказать, что эндотелий представляет собой синцитий, образованный из монослоя плоских бахромчатых клеток. Бахромой, в данном случае, является густая сеть гликопротеидных нитевидных структур, по высоте равная и даже превосходящая толщину ЭК. Эта экзоклеточная надстройка получила название – гликокаликс [13, 14].

Гликокаликс эндотелиальной клетки (ГЭК) представляет собой гетерогенную упорядоченную полимерную структуру, прикрепленную к клеточной мембране. Толщина его слоя сопоставима с толщиной самого эндотелия – 0,1–3 мкм (рисунок 6). ГЭК вырабатывается эндотелием.

ГЭК – это широкий набор макромолекул, основными из которых являются гликопротеины, несущие кислые олигосахариды, терминальные сialовые кислоты и протеогликаны. К последним в виде боковых цепей присоединены гликозаминогликаны, которые синтезируются внеклеточно и связываются с протеогликаном и гликопротеинами,

Рисунок 7.
Структура гликокаликса эндотелия и активные регуляторные молекулы плазмы

Figure 7.
Structure of endothelial glycocalyx and active regulatory plasma molecules



образуя 5 типов гликозаминогликановых цепей: гепарансульфат (50–90%), гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, сиаловая кислота.

Гликокаликс представляет собой сложно-организованную сеть на поверхности клетки. Фактически метаболическую активность гликокаликсу придают компоненты плазмы, которые прикрепляются к его молекулярным компонентам. Схематично и гликокаликс и активные регуляторные молекулы плазмы показаны на рисунке 7.

Гликокаликс – структура крайне чувствительная и динамичная, что определяется акцептируемыми белками и высокой скоростью обмена самого гликокаликса. Именно молекулы клеточной адгезии делают гликокаликс активной структурой. Эти молекулы в «спокойном» состоянии погружены в нижние слои гликокаликса, но при необходимости они становятся доступными для адгезивных взаимодействий. Фактически гликокаликс представляет собой структуру дистантного взаимодействия ЭК с окружающей их средой. Гликокаликс присутствует во всех капиллярах, артериях и венах. Слой гликокаликса участвует в гемостазе, передаче клеточных сигналов и взаимодействии клеток крови со стенкой кровеносных сосудов. Гликокаликс разрушается под действием воспалительных механизмов, активируемых активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами. Разветвленная кустистая структура гликокаликса создает дистантный промежуток между ЭК и клетками крови, препятствуя тромбообразованию и непосредственному контакту с прокоагулянтными молекулами, расположенными в гликопротеидных «зарослях» гликокаликса. Кроме того, гликокаликс может играть роль механических датчиков сдвига, которые регулируют апоптоз эндотелиальных клеток, тем самым регулируя транспорт липопротеинов низкой плотности через негерметичные соединения ЭК. Гликокаликс имеет важное значение в обеспечении барьерной функции между кровью и мозгом. Установлено, что при различных патологических состояниях происходит нарушение структуры гликокаликса вплоть до полного ее исчезновения с поверхности клетки. Повреждение структуры гликокаликса происходит при таких состояниях как нарушение водного баланса, сахарный диабет, ишемия, атеросклероз, что говорит о тонкой настройке этой структуры. Последние исследования, посвященные этому аспекту гликокаликса эндотелиальной клетки предлагают рассматривать его как новую клиническую парадигму [15].

Лимфатическая система – это разветвленная сеть центральных сосудов, осу-

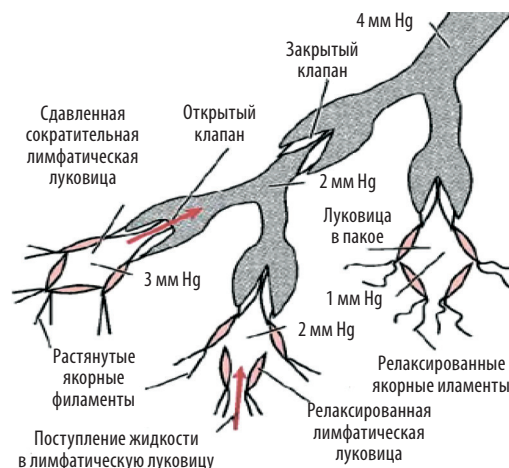


Рисунок 8.
Схема движения
жидкости
по лимфатическим
капиллярам [4]

Figure 8.
Diagram of fluid
movement through
lymphatic capillaries [4]

ществляющая дренаж жидкости, белков, метаболических шлаков и токсинов из межклеточного пространства органов и тканей и транспорт этих компонентов в систему кровообращения, либо к лимфоидным органам. Лимфатическая система обычно начинается со слепых трубочек или лимфатических лукович, которые сливаются во фрактальную сеть прогрессивно укрупняющихся в диаметре лимфатических сосудов. Лимфатические микрососуды (20–200 мкм) образуют взаимосвязанные системы эндотелиальных трубочек, встроенных в межклеточное пространство тканей [3, 4]. Желудочно-кишечный тракт, печень и кожа имеют наиболее разветвленные лимфатические системы, а центральная нервная система может не содержать лимфатических сосудов. Коллекция лимфы начинается в лимфатических луковицах и её абсорбция продолжается и на уровне более крупных сосудов (рисунок 8).

В лимфатических капиллярах эндотелиальные клетки расположены не в стык, как в кровеносных, а с накладкой друг на друга, что облегчает пассаж интерстициальной жидкости. Кроме того, лимфатические капилляры снабжены многочисленными клапанами, обеспечивающими односторонний ток лимфы и якорными филаментами, которые содержат эластические волокна и прикрепляют эндотелиальные клетки к фибробластным клеткам в соединительной ткани.

Для понимания микроциркуляции в аспекте «как это работает» необходимо учитывать следующие позиции: магистральный микроциркуляторный кровоток и транскapиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами, транспорт кислорода и роль эритроцитов в микрогемореологии, что предполагается рассмотреть во второй части статьи, посвященной микроциркуляции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Harvey W. *The Works of William Harvey M.D.* [electronic resource]. London, 2022. Available at: <https://books.google.ru/books?id=vv7FDwAAQBAJ&printsec=front-cover&hl=ru#v=onepage&q&f=false>. (accessed 28.10.2023).
2. Hoole A., Van Leeuwenhoek S. *Elect Works Containing His Microscopical Discoveries in Many of the Works of Nature*. London : G. & W. Nicol, 1798, vol. 1, pp. 89–112.
3. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*, 2020, vol. 49, no. 1–2, pp. 143–150.
4. Jacob M., Chappell D., Becker Bernhard F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 1–13.
5. Milutina-Yakusheva D.A., Konstantinova E.E., Muravyov A.V. Izmenenie sostoyaniya mikrocirkulyatsii i reologicheskikh svoystv krovi u lic trudospobnogo vozrasta s razlichnymi formami narushenij uglevodnogo obmena [Change of microcirculation condition and rheological blood properties of able-bodied age persons with various forms of carbohydrate metabolism disorders]. *Series on Biomechanics*, 2012, vol. 27, pp. 70–75. (in Russian).
6. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*, 1999, vol. 40, no. 1, pp. 31–35.
7. Fedorovich A. A. Vzaimosvyaz funktsii venulyarnogo otdela sosudistogo rusla s sutochnym ritmom arterial'nogo davleniya v norme i pri arterial'noy gipertonii [Relationship between the function of the venular part of the vascular bed and the daily rhythm of blood pressure in normal conditions and in arterial hypertension. *Cardiological Vestn*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 21–31. (in Russian)
8. Abramovich S.G. Tipologicheskiye osobennosti pokazateley mikrotsirkulyatsii u zdorovykh lyudey i bol'nykh arterial'noy gipertoniyey [Typological features of microcirculation indicators in healthy people and patients with arterial hypertension]. *Sib med. zhurnal*, 2010, no. 2, pp. 17–19. (in Russian).
9. Monahan-Earley R., Dvorak A.M., Aird W.C. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*, 2013, vol. 11, pp. 46–66.
10. Wragg J.W., Durant S., McGettrick H. M., Sample K. M., Egginton S., Bicknell R. Shear stress regulated gene expression and angiogenesis in vascular endothelium. *Micro-circulation*, 2014, vol. 21, pp. 290–300.
11. Yano K., Gale D, Massberg S., Cheruvu P.K., Monahan-Earley R., Morgan E.S. Phenotypic heterogeneity is an evolutionarily conserved feature of the endothelium. *Blood*, 2007, vol. 109, pp. 613–615.
12. Chi J.T., Chang H.Y., Haraldsen G., Jahnsen F.L., Troyanskaya O.G., Chang D.S., Wang Z., Rockson S.G., van de Rijn M., Botstein D., Brown P.O. Endothelial cell diversity revealed by global expression profiling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, vol. 100, pp 10623–10628.
13. Sokologorskiy S.V. Glikokaliks – Rozhdeniye novoy klinicheskoy paradigmy [Glycocalyx – Birth of a new clinical paradigm]. *Rus J Anesthesiology Reanimatology*, 2018, vol. 4, pp.22–29. (in Russian).
14. Sokologorskiy S.V., Ovechkin A.M. Printsip Starlinga, glikokaliks i poverkhnostnyy sloy endoteliya: kak ikh sovmestit? [Starling's principle, glycocalyx and endothelial surface layer: how can they be matched?]. *Rus J Anesthesiology Reanimatology*, 2018, vol. 6, pp. 5–14. (in Russian).

Поступила: 13.07.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1911>

НАГРУЗОЧНАЯ КОРОНАРОДОППЛЕРОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В.А. Авхименко, А.Б. Тривоженко

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России» 636000, Томская обл., г. Северск, ул. Мира, д. 4
e.mail borisah@yandex.ru

УДК 616.132.2-089.81-073:615.825.1

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, физическая реабилитация, стресс-эхокардиография, доплер передней нисходящей артерии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.А. Авхименко, А.Б. Тривоженко. Нагрузочная коронародопплерография в оценке эффективности физической реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1911–1917.

В качестве метода оценки эффективности физической реабилитации после малоинвазивной хирургии коронарных артерий предлагается нагрузочное исследование кровотока в передней нисходящей артерии с целью оценки изменения скоростных показателей после длительных тренирующих процедур.

Обследовано 49 мужчин, из которых 22 человека проходили восстановительное лечение после чрескожных коронарных вмешательств. Велоэргометрическая стресс-ЭхоКГ, дополненная измерением кровотока в ПНА, проводилась через 3 месяца после коронарной хирургии и через 3–4 месяца после длительных тренирующих процедур (терренкур, скандинавская ходьба, подъемы по ступенькам лестницы, гимнастика). Пиковая скорость диастолического потока ($V_{\max}$ -ПНА) регистрировалась в точке перехода сосуда на переднюю межжелудочковую борозду, исходно и в течение первой минуты завершения нагрузки в момент горизонтального перемещения пациента в левую боковую позицию.

Выполнимость метода оказалась равной 73%, исходная $V_{\max}$ -ПНА у обследуемых обеих групп составила 40 см/с [38–43], нагрузочная – у пациентов после ЧКВ 81 см/с [76–84], а в группе контроля – 92 см/с [85–97], прирост 97% и 124%, соответственно. При повторном тестировании у реконвалесцентов после ЧКВ на 15% возросла толерантность к физической нагрузке, и на 21% увеличилась нагрузочная скорость коронарного кровотока. В процессе контрольного тестирования исходная $V_{\max}$ -ПНА соответствовала 44 см/с [40–47], а на пике нагрузки – 94 см/с [90–100], индуцированный рост $V_{\max}$ -ПНА составил 118% [114–122] и был аналогичным группе контроля.

Таким образом, длительные тренирующие процедуры физической реабилитации увеличили нагрузочный прирост скорости коронарного кровотока не менее чем на 15–20%.

EXERCISE CORONARY DOPPLER IN ASSESSMENT OF EFFICIENCY PHYSICAL REHABILITATION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

Viktor. A. Avkhimenko, Alexandr B. Trivozhenko

FSBI "Siberian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency" 636000, Tomsk Region, Seversk, Mira St., 4

Key words: percutaneous coronary interventions, physical rehabilitation, stress echocardiography, left descending artery doppler.

FOR REFERENCES. Viktor. A. Avkhimenko, Alexandr B. Trivozhenko. Exercise coronary Doppler in assessment of efficiency physical rehabilitation after percutaneous coronary interventions. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1911–1917.

The exercise blood-groove measurement in the left descending artery, offered as a method of assessment of efficiency physical rehabilitation after low-invasive coronary surgery.

Examined 49 men from whom 22 persons underwent recovery treatment after percutaneous coronary interventions (PCI). Bicycle stress-echocardiography, complemented with measurement of a blood-groove in LDA, was carried out in 3 months after coronary surgery and in 3–4 months after the long training procedures (special walking routes, Scandinavian walking, walking on the stairs, gymnastics). Peak speed of a diastolic stream (Vmax-LDA) was registered in a point of transition of a vessel to a forward interventricular furrow, initially and within the first minute of end of loading at the time of horizontal

moving of the patient to the left side position. The feasibility of a method appeared equal 73%, initial Vmax-LDA at the both groups was 40 cm/s [38–43], exercise Vmax-LDA at the patients after PCI was 81 cm/s [76–84], and in group of control – 92 cm/s [85–97], a gain of 97% and 124%, respectively. At repeated testing at convalescents after PCI for 15% the tolerance to physical activity increased, and exercise blood-groove measurement in the left descending artery increased by 21%. In the course of control testing initial Vmax-LDA was to 44 cm/s [40–47], and at peak of exercise – 94 cm/s [90–100], the growth of Vmax-LDA was 118% [114–122] and was analogous to group of control.

Thus, the long training procedures of physical rehabilitation are increased exercise – induced coronary blood-groove not less than by 15–20%.

Введение

Современный уровень развития ультразвуковой медицинской техники сформировал новые направления кардиологической визуализации XXI века. Фундаментальные серошкальные исследования дополнились новыми технологиями ткань-визуализирующей оценки напряжения и сокращения миокарда, увеличив точность идентификации ишемии, а усовершенствование доплеровских методик открыло новые возможности для исследования коронарных артерий с определением скоростных параметров венозного кровотока. Сегодня коронародопплерография (КДГ) активно внедряется в процесс поиска и верификации гемодинамически значимых стенозов, определяя показания для рентгеноконтрастной коронароангиографии (КАГ) и последующего хирургического лечения ИБС [1, 2, 3].

К настоящему времени появились первые массивы данных, позволяющих прогнозировать развитие заболевания, базируясь на изменяющихся параметрах коронарного кровотока [4]. Кроме этого, методика удачно дополняет процесс стрессовой эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ), повышая чувствительность и специфичность визуально-нагрузочного исследования [5, 6]. Одним из перспективных направлений ее развития представляется возможность оценки резервного потенциала коронарного русла при стресс-индуцирующем введении высоких доз вазодилататоров [7], причем данная технология хорошо зарекомендовала себя и в качестве средства оценки эффективности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [8].

Вполне логичной представляется интеграция метода в процесс оценки эффективности восстановительного лечения пациентов после малоинвазивной хирургии ИБС. Коронародопплерография способна эффективно дополнить аудиторскую стресс-ЭхоКГ, проводимую для экспертизы результативности физической реабилитации кардиохирургических реконвалесцентов [9].

В качестве эталонного сосуда, характеризующего общее состояние коронарного кровотока, может быть выбрана передняя нисходящая артерия (ПНА), наиболее доступная для ультразвуковой визуализации, протяженная и разветвленная, снабжающая основную часть функционально активного миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Цель

Интегрировать нагрузочную коронародопплерографию в процесс оценки физической реабилитации пациентов после ЧКВ с оценкой изменения скоростных параметров кровотока в передней нисходящей артерии после длительных тренирующих процедур.

Материал и методы

В исследование вошли 49 мужчин в возрасте от 55 до 68 лет (59 [56–64]), которые были разделены на две группы. Первую основную группу составили 22 пациента с ИБС, гемодинамически значимыми стенозами ПНА после баллонной ангиопластики и стентирования проксимальных (14 человек) и медиальных (8 человек) сегментов обозначенного ответвления левой коронарной артерии (ЛКА). Во второй контрольной группе, аналогичного возраста, находилось 27 условно здоровых мужчин, направленных для проведения велоэргометрической пробы (ВЭМ) в рамках углубленных медицинских осмотров.

Ангиографическая характеристика первой группы после ЧКВ была вполне удовлетворительной, резидуальных стенозов ПНА зарегистрировано не было, при этом присутствовали гемодинамически незначимые сужения (менее 50%) сосудистых просветов правой коронарной артерии и ее ветвей, а также огибающего ответвления ЛКА.

Исходная стресс-ЭхоКГ, дополненная КДГ, проводилась через 3 месяца после эндоваскулярной хирургии, далее 10 реконва-

лесцентом первой группы были направлены в загородный кардиологический санаторий, где проходили восстановительное лечение, включающее лечебную гимнастику, посещение плавательного бассейна и терренкур по равнинной местности, дополненный скандинавской методикой [10, 11]. После завершения санаторно-курортного лечения они продолжили апробированные тренирующие процедуры в домашних условиях. Остальные 12 физически активных мужчин, имеющих спортивный опыт в молодом возрасте, предпочли восстанавливаться амбулаторно. Пациенты данной подгруппы вели активный образ жизни, ежедневно совершали длительные пешеходные прогулки в усиленном темпе ходьбы, выполняли гимнастические упражнения с гантелями, занимались хозяйственной деятельностью на садово-огородных участках. Все обследуемые получали базовую медикаментозную терапию, включающую антикоагулянты и кальциевые антагонисты. Контрольное нагрузочное тестирование проводилось через 6–7 месяцев, таким образом, промежуток восстановительных тренировок составил 65 [58-75] дней.

Выздоровливающие были мотивированы воссоздать прежние физические кондиции, утраченные по причине ИБС, а среди сопутствующих заболеваний, чаще всего регистрировалась артериальная гипертензия I-II степени, которая присутствовала у 12 (55%) обследуемых лиц первой группы.

В исследование не вошли пациенты с недостаточностью кровообращения II и более функционального класса по NYHA, серьезными нарушениями ритма, болезнями клапанного аппарата, лица, перенесшие Q-инфаркты миокарда, больные артериальной гипертензией III степени. Дополнительными противопоказаниями для включения пациентов в исследование были любые заболевания, исключающие проведение ВЭМ, а также неадекватная визуализация сердечных структур в вертикальной позиции пациента на велоэргометре.

Предварительная и контрольная стресс-ЭхоКГ выполнялась по стандартному протоколу в виде ступенчато возрастающей пробы с мощностью 25-50-75-100 Вт по 5 минут на каждой ступени. Проба прекращалась при появлении ультразвуковых и/или ЭКГ – признаков коронарной недостаточности, у пациентов без проявлений ИБС исследование останавливалось в момент достижения субмаксимальной возрастной ЧСС = $0,85 \times (220 - \text{возраст пациента})$, и/или систолического АД = 220 mmHg [12]. В каждом случае определялась толерантность к физической нагрузке (ТФН).

Оценка локальной сократимости осуществлялась в адаптированных для стресс-ЭхоКГ парастернальных сечениях ЛЖ. В качестве основного критерия коронарной недостаточности признавалось появление нарушений локальной сократимости ЛЖ (НЛС). Стандартно регистрировались ЧСС, систолическое артериальное давление (САД) и двойное произведение (ДП). Измерялись конечно – систолический и конечно-диастолический объемы (КСО, КДО), вычислялась ФВ ЛЖ по общепринятой методике. Инотропный резерв оценивался по степени динамического увеличения ФВ [9].

Исследование кровотока в ПНА проводилось дважды: исходно и в течение первой минуты завершения пробы в момент горизонтального перемещения пациента в левую боковую позицию. Цветовое доплеровское исследование обозначенной магистрали в модифицированной парастернальной позиции дополнялось спектральной доплерометрией в точке перехода сосуда на переднюю межжелудочковую борозду, без корректировки угла инсонации, при этом регистрировались пиковая скорость диастолического потока ($V_{\max}$ -ПНА) [5, 6].

Все ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате GE VIVID E9 (США), одним экспертом с 30 летним опытом, ВЭМ осуществлялась на стресс – тест – системе «AEROBIKE Kenz-cardico 1205» (Япония).

НИР была одобрена локальным этическим комитетом, права пациентов обеспечивались информационным и юридическим сопровождением диагностических процедур, включающим проведение разъяснений сути метода с документальным оформлением формуляра информированного согласия, составленного в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА.

Обработка статистического материала выполнялась с использованием пакета программ MedCalc (Бельгия). Для преодоления возможного математического искажения результатов, с учетом относительно малого количества переменных в группах, параметрические методы статистики не использовались. Данные указывались с размахом выборок, медианами и межквартильными диапазонами в формате (Me [QI-QIII]). Межгрупповые различия анализировались критерием Манна-Уитни. Рассчитывался уровень статистической значимости (p), а «нулевые гипотезы» отвергались при $p < 0,05$.

Результаты

Велоэргометрическая стресс-ЭхоКГ была проведена всем пациентам обеих групп, но в 3 случаях у пациентов группы контроля,

проба не была доведена до диагностических критериев по причине усталости и отказа от увеличения нагрузки. Клинически значимых осложнений, требующих медикаментозного лечения или неотложных медицинских манипуляций не произошло ни в одном эпизоде. Вместе с тем, в 8 наблюдениях (5 и 3, соответственно группам) были зарегистрированы «малые» аритмические осложнения, которые спонтанно проходили после окончания ВЭМ. К их числу относились редкая суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия.

Стресс-ЭхоКГ позволила определить ТФН и состояние инотропного резерва. В состоянии покоя гемодинамические параметры выглядели следующим образом: ЧСС находилась в пределах от 68 до 90 в мин. (75 [70-88]); САД – от 110 до 150 мм.рт.ст. (125 [115-145]); ДП – от 82 до 196 ед. (106 [90-155]); ФВ – от 55 до 75% (63 [57-70]), при этом межгрупповых различий не наблюдалось. На пике пробы показатели сердечной деятельности закономерно возросли: в первой (основной) группе ЧСС измерялась в пределах от 110 до 140 в мин. (120 [115-135]); САД – от 150 до 200 мм.рт.ст. (170 [155-180]); ДП – от 160 до 280 ед. (225 [180-260]); ФВ – от 74 до 84% (79 [77-83]).

У пациентов после ЧКВ рост ЧСС (Δ) составил 60%, Δ САД – 36%, Δ ДП – 112%, Δ ФВ – 25% от исходных. Мощность пороговой ступени ВЭМ регистрировалась в пределах от 50 до 100 Вт, ТФН была равной 85 Вт [55-90].

У пациентов группы контроля на этапе завершения пробы ЧСС регистрировалась в диапазоне от 120 до 160 в мин. (140 [135-150]);

САД – от 150 до 210 мм.рт.ст. (190 [160-180]); ДП – от 176 до 330 ед. (295 [182-310]); ФВ – от 78 до 89% (86 [80-87]).

Увеличение медианных показателей ЧСС в группе условно здоровых лиц составило 80%, Δ САД – 52%, Δ ДП – 178%, Δ ФВ – 36% от исходных. Определялась и более высокая мощность пороговой ступени, которая варьировала в диапазоне от 100 до 150 Вт, при этом ТФН составила 120 Вт [110-140].

Межгрупповые различия нагрузочных показателей сердечной деятельности, инотропного резерва и ТФН оказались статистически достоверными в пользу условно здоровых обследуемых лиц ($p < 0,0001$).

Несмотря на большие «акустические окна» и беспрепятственное широкое отображение области интереса, удачная исходная визуализация проксимальных сегментов ПНА оказалась возможной у 19 (86%) пациентов первой группы и 22 (81%) человек группы контроля. Нагрузочное исследование отмеченных магистралей, осложненное гипervентиляцией и легочным стеснением, характеризовалось дальнейшим снижением численности качественных измерений до 16 (73%) и 20 (74%), соответственно. Таким образом, выполнимость нагрузочной УДГ оказалась равной 73%.

Исходная Vmax-ПНА у кардиохирургических реконвалесцентов измерялась в диапазоне 37–48 см/с (40 [38-43]), а в группе условно здоровых лиц – 33–48 (40 [38-42]), межгрупповых различий зарегистрировано не было ($p = 0,88$). На пике пробы, в течение первой минуты после горизонтального перемещения,

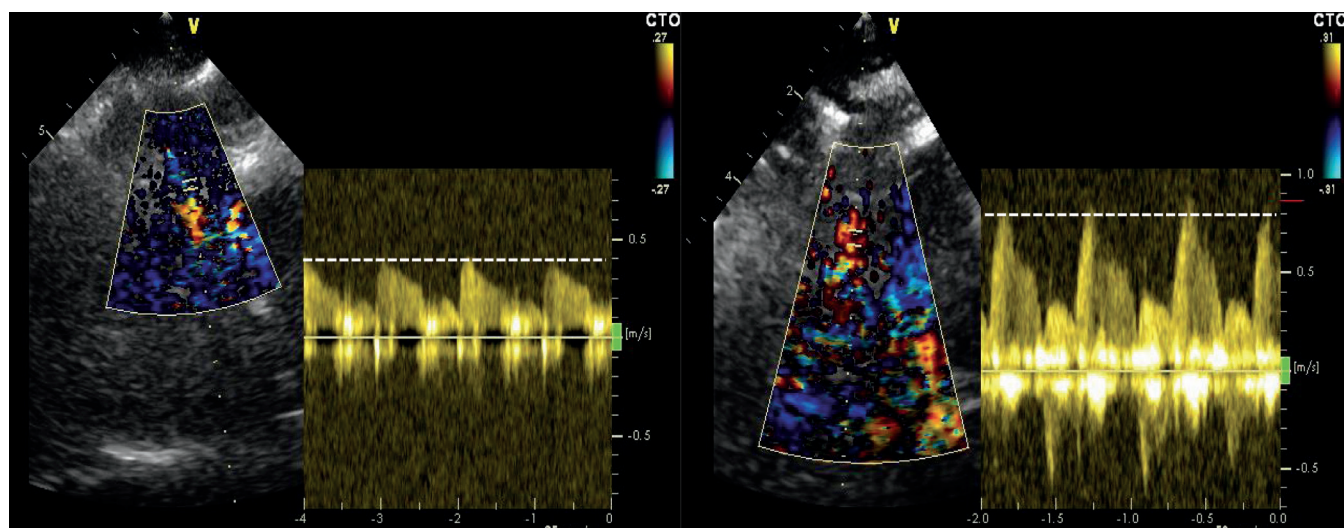


Рисунок 1. Нагрузочный рост скорости кровотока в ПНА у пациента К. 57 лет после ЧКВ проксимального сегмента (исходная Vmax-ПНА = 40 см/с, нагрузочная Vmax-ПНА = 80 см/с, Δ Vmax-ПНА = 100%)

Figure 1. Exercise growth of speed of a blood-groove in LDA at the patient K. 57 years after PCI of a proximal segment (initial Vmax-LDA = 40 cm/s, exercise Vmax-LDA = 80 cm/s, Δ Vmax-LDA = 100%)

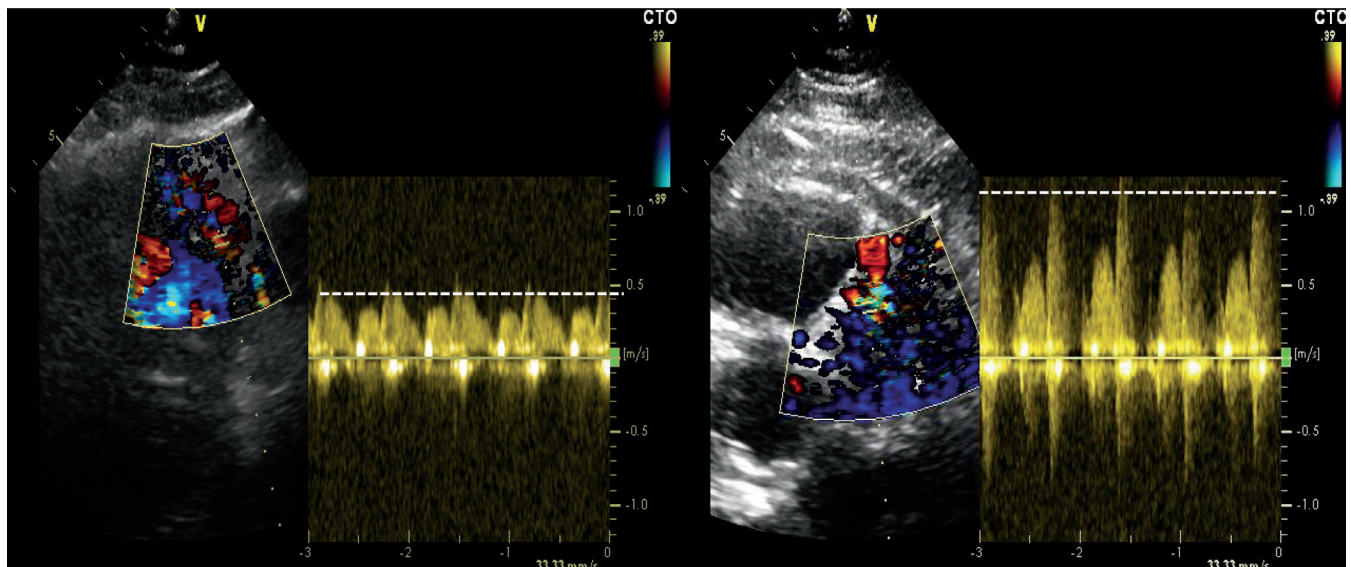


Рисунок 2. Нагрузочный рост скорости кровотока в ПНА здорового человека С. 52 лет (исходная $V_{\max}$ -ПНА = 48 см/с, нагрузочная $V_{\max}$ -ПНА = 110 см/с, $\Delta V_{\max}$ -ПНА = 130%)

Figure 2. Exercise growth of speed of a blood-groove in LDA of the healthy person S. 52 years (initial $V_{\max}$ -LDA = 48 cm/s, exercise $V_{\max}$ -LDA = 110 cm/s, $\Delta V_{\max}$ -LDA = 130%)

$V_{\max}$ -ПНА у пациентов после ЧКВ регистрировалась в пределах 73–93 см/с (81 [76–84]), а у обследуемых контрольной группы – в диапазоне 75–104 см/с (92 [85–97]). Процентный нагрузочный рост $V_{\max}$ -ПНА в первой группе наблюдался с размахом 88–105% (97 [92–100]), во второй группе – 120–137% (124 [121–130]). Различия были очевидными ($p < 0,0001$) и наблюдались при визуальном осмотре спектральных регистраций (рисунки 1 и 2).

В процессе проведения контрольной стресс-ЭхоКГ, выполненной через 6–7 месяцев после ЧКВ и через 3–4 месяца после длительной физической реабилитации, включающей тренирующие методики (терренкур, скандинавскую ходьбу, дозированные подъемы по ступенькам лестницы), обозначилось увеличение показателей, характеризующих инотропный резерв и ТФН.

Так, при повторном тестировании исходная ЧСС варьировала в пределах от 60 до 85 в мин. (68 [62–80]); САД – от 110 до 150 мм.рт.ст. (120 [110–140]); ДП – от 65 до 125 ед. (100 [82–110]); ФВ – от 57 до 70% (62 [58–66]). На этапе завершения пробы ЧСС регистрировалась в диапазоне от 120 до 140 в мин. (130 [125–133]); САД – от 150 до 210 мм.рт.ст. (180 [165–200]); ДП – от 200 до 295 ед. (265 [225–274]); ФВ – от 77 до 88% (84 [80–87]). Увеличение параметров сердечной деятельности оказалось более существенным, чем при исходном тестировании, нагрузочный рост ЧСС уже составил 90% (+30%), Δ САД – 50% (+14%), Δ ДП – 165% (+54%), Δ ФВ – 35% (+10%) от исходных. Возросла и ТФН, которая измерялась в диапазоне

75–120 Вт (100 [80–110]), увеличившись на 15% по сравнению с предшествующей стресс-ЭхоКГ.

Эквивалентно изменились и показатели коронарного кровотока: несущественно возросла предтестовая $V_{\max}$ -ПНА до 44 см/с [40–47] ($p = 0,003$), при этом нагрузочная скорость перфузии уже измерялась с размахом 86–106 см/с (94 [90–100]), ВЭМ – индуцированный рост $V_{\max}$ -ПНА составил 118% [114–122] и был значимо выше (+21%) процентного увеличения предшествующего физической реабилитации (рис. 3).

Следует добавить, что достоверных различий между подгруппами, в зависимости от индивидуальных тренировочных программ (санаторных или амбулаторных) в степени нагрузочного прироста $V_{\max}$ -ПНА не наблюдалось, а на первом месте оказался мотивационный фактор восстановления физического состояния, который отмечался у всех обследованных пациентов после ЧКВ.

Обсуждение

Методика коронародоплерографии набирает свою популярность благодаря возможности быстрого измерения кровотока с идентификацией стенозов в магистральных коронарных артериях [3]. Вместе с тем, очевиден и низкий темп ее развития, обусловленный техническими сложностями и ограниченным количеством моделей ультразвуковых аппаратов, способных высокочувствительно отображать обозначенные сосуды в цветовом

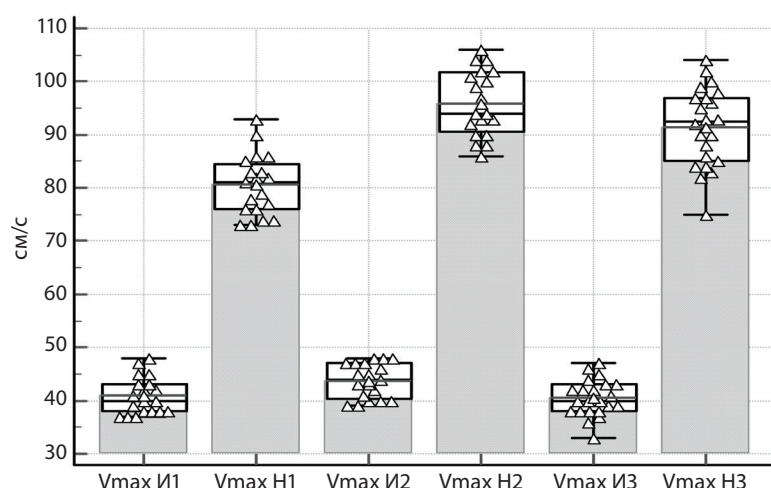


Рисунок 3. Исходные и нагрузочные значения максимальной скорости кровотока в ПНА у пациентов через 3 месяца после ЧКВ ПНА (Vmax I1-Vmax H1), после длительной физической реабилитации (Vmax I2-Vmax H2) и у здоровых пациентов (Vmax I3-Vmax H3)

Figure 3. Initial and exercise values of the maximum speed of a blood-groove in LDA at patients in 3 months after PCI LDA (Vmax I1-Vmax H1), after long physical rehabilitation (Vmax I2-Vmax H2) and at healthy patients (Vmax I3-Vmax H3)

доплеровском режиме. Данное обстоятельство объясняет и малое количество публикаций, и невысокий уровень практического применения КДГ. Тем не менее, накопленный опыт использования метода позволяет интегрировать его в процесс нагрузочного исследования коронарного резерва и определять эффективность лечебных мероприятий, что и было продемонстрировано в настоящем исследовании, а также согласуется с литературными данными [5, 6]. Процент удачно проведенных стрессовых визуализаций с измерением коронарного кровотока оказался закономерно ниже, чем при фармакологическом определении коронарного резерва [8]. Технические препятствия, обусловленные физиологическими для велоэргометрии видоизменениями акустических окон, снижали качество визуализации ПНА. В данном ключе немаловажной представляется детализация операторских манипуляций, позволяющих преодолевать обозначенные ограничения. Необходимо продумать размещение оборудования с возможностью быстрого перемещения пациента в левую боковую позицию, тщательная алгоритмизация действий, инструктаж и предварительная репетиция с участием пациента, наконец,

выбор, запоминание и быстрое нахождение актуального сосудистого участка для проведения измерений.

Исследование продемонстрировало более инертное по сравнению с ЧСС, снижение параметров коронарного кровотока после прекращения нагрузки, обусловленное защитно-приспособительной особенностью венозного кровообращения поддерживать повышенную перфузию миокарда еще какой-то период времени. Обозначенное свойство как раз и позволило проводить стрессовую КДГ на этапе завершения физической нагрузки. В отличие от фармакологической дефиниции коронарного резерва, нагрузочная методика характеризовалась физиологической, непринудительной реактивностью венозного русла, параметры которой в группе условно здоровых лиц все же продемонстрировали аналогичное увеличение [8].

Тренирующие методики физической реабилитации закономерно увеличивают резервные возможности сердечно-сосудистой системы, эквивалентно росту потенциальной сократимости миокарда возрастает и его перфузия, которая и определяется скоростными показателями коронарного кровотока. Данное исследование подтвердило фундаментальную истину, лежащую в основе данного вида восстановительного лечения пациентов после ЧКВ.

Заключение

Нагрузочная коронародопплерография может быть интегрирована в процесс оценки эффективности физической реабилитации пациентов после ЧКВ в качестве дополнительного аудиторского инструмента. Длительные тренирующие процедуры физической реабилитации: терренкур, скандинавская ходьба и дозированные подъемы по ступенькам лестницы увеличивают нагрузочный прирост максимальной скорости коронарного кровотока не менее чем на 15–20%.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов (должностных, финансовых, политических). Материал НИР выполнен с соблюдением этических норм, пациентами были подписаны информированные согласия в форме, разработанной юридическим отделом ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, утвержденной Генеральным директором.

REFERENCE

1. Sirtori C.R., Labombarda F., Castelnovo S., Perry R. The use of echocardiography for the non-invasive evaluation of coronary artery disease. *Ann Med*, 2017, vol. 49 no. 2, pp. 134–141. doi: 10.1080/07853890.2016.
2. Labombarda F., Castelnovo S., Goularas D., Sirtori C.R. Status and potential clinical value of a transthoracic evaluation of the coronary arteries.

Cardiovasc Ultrasound, 2016, vol. 19, pp. 5–12. doi: 10.1186/s12947-016-0048-5.

3. Agarkov M.V., Vorobevskii D.A., Osadchii A.M., et al. Transthoracalnoe ultrazvukovoe dopplerovskoe issledovanie perednej mezhluchodochkovoj arterii kak alternativa opredeleniya mgnovennogo bezvolnovogo sootnosheniya pri chreskoznom

- koronarnom vmeshatelstve u pacienti pozhilogo vozrasta [Transthoracic color (dopler) ultrasound of left anterior descending artery as alternative to immediate instant wave-free ratio for percutaneous coronary intervention in elderly patients]. *Translational Medicine*, 2018, vol. 5, no. 1, pp. 53-59. (in Russian).
4. Zagatina A., Guseva O., Kalinina E. et al. Additive prognostic value of high baseline coronary flow velocity to ejection fraction during resting echocardiography: 3-year prospective study. *Acta Cardiol*, 2023, vol. 78, pp. 389-399. doi: 10.1080/00015385.2021.2013004.
 5. Picano E., Ciampi Q., Wierzbowska-Drabik K., Urluescu M-L., Morrone D., Carpeggiani C. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol. *Cardiovascular Ultrasound*, 2018, vol. 16(1), pp. 22-34. doi: 10.1186/s12947-018-0141-z.
 6. Zagatina A.V., Zhuravskaya N.T. Vozmozhnost neinvazivnoj ocenki koronarnogo krovotoka v perednej mezhseludochkovoj arterii vo vremya stress-ekkhokardiografii s fizicheskoy nagruzkoy [Value of noninvasive coronary flow parameters assessment in left anterior descending artery during exercise stress echocardiography]. *Ultrasonic and functional diagnostics*, 2016, vol. 1, pp. 70-77. (in Russian).
 7. Kasprzak J. D., Wejner-Mik P., Nouri A., Szymczyk E., Krzemińska-Pakuła M., Lipiec P. Transthoracic measurement of left coronary artery flow reserve improves the diagnostic value of routine dipyridamole-atropine stress echocardiogram. *Arch Med Sci*, 2013, vol. 31, pp. 802-807. doi: 10.5114/aoms.2013.38673.
 8. Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Karpov R.S. Dinamicheskoe transtorakalnoe ultrazvukovoe issledovanie rezerva koronarnogo krovotoka pri ocenke effektivnosti chreskoznykh vmeshatelstv v perednej niskhodyashchej i pravoj koronarnykh arteriyah [Dynamic transthoracic ultrasonic examination of a coronary flow reserve at assessment of efficiency of transcatheter interventions in a left descending and right coronary arteries]. *Cardiology*, 2016, vol. 56, pp. 18-25. doi: 10.18565/cardio.2016.6.18-25 (in Russian).
 9. Trivozhenko A.B., Yaroshuk S.A., Semenova J.V. et al. Stress-ekkhokardiografiya v opredelenii inotropnogo rezerva levogo zheludochka na etapah vosstanovitel'nogo lecheniya pacientov posle koronarnoy hirurgii [Stress-echocardiography in evaluation of left ventricular inotropic reserve at stages of medical rehabilitation in patients after coronary surgery]. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 57-62. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-2-57-62. (in Russian).
 10. Lyamina N. P., Karpova E. S., Kotelnikova E. V., Bizyaeva E. A. Fizicheskie trenirovki v kardioreabilitacii i profilaktike u bolnykh IBS posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatelstv: granicy effektivnosti i bezopasnosti [Physical training in the rehabilitation and prevention in patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary interventions: the borders of efficiency and safety]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014, vol. 19, no. 6, pp. 93-98. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-93-98 (in Russian).
 11. Galtseva N.V. Reabilitaciya v kardiologii i kardiokirurgii [Rehabilitation in cardiology and cardio surgery]. *Klinicist*, 2015, vol. 2, pp. 13-22. doi: 10.17 650/1818-8338-2015-9-2-13-22. (in Russian).
 12. Riebe D., Ehrman J.K., Liguori G., Magal M. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2018. 500 p. DDC 615.8/2-dc23 //lccn.loc.gov/2016042823.

Поступила: 14.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1918>

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.С. Гарипов¹, И.В. Патеюк²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», Минск, Республика Беларусь¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь²
mv-fraction@tut.by

УДК 616.124-085.842-089.168.1-053.81

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, врожденные пороки сердца, атриовентрикулярная блокада, ремоделирование, фракция выброса.

для ЦИТИРОВАНИЯ. А.С. Гарипов, И.В. Патеюк. Структурно-функциональное состояние сердца у пациентов молодого возраста с желудочковой электрокардиостимуляцией в отдаленном послеоперационном периоде. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1918–1927.

Цель. Изучить структурно-функциональное состояние сердца у пациентов молодого возраста с желудочковой электрокардиостимуляцией в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 60 человек в возрасте от 18 до 35 лет (35 мужчин и 25 женщин) с АВ-блокадами, потребовавшими имплантацию постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Первую группу составили 30 человек с постоянным ЭКС, имплантированным после хирургической коррекции ВПС по поводу возникшей послеоперационной АВ-блокады. Вторую группу – 30 человек с нехирургической АВ-блокадой. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, эхокардиография, ретроспективно изучена медицинская документация. Длительность электрокардиостимуляции в 1-й группе составила 15,6 (13,1; 18,0) лет, во 2-й группе – 15,7 (13,9; 18,5) лет. Всем пациентам обеих групп на момент исследования были имплантированы двухкамерные ЭКС. Медиана процента желудочковой стимуляции в обеих группах составила 100%.

Результаты. В исследуемых группах выявлены значимые различия переднезаднего размера левого предсердия (ЛП): 36,5 (33,5; 39,5) мм и 33,5 (31,0; 36,0) мм ($U = 281,0$, $p = 0,030$), позволяющие предположить

о начальных изменениях геометрии ЛП у пациентов 1-й группы. Признаки ремоделирования (концентрическая и эксцентрическая гипертрофии и концентрическое ремоделирование) ЛЖ выявлены у 40% (12 человек из 30) пациентов 1-й группы и у 10% (3 человек из 30) 2-й группы ($\chi^2 = 7,20$, $p = 0,007$). В 1-й группе фракция выброса (ФВ) ЛЖ в В – режиме была значимо ниже, чем во 2-й группе и составила 59,0 (52,0; 63,0)% и 61,5 (56,0; 66,0) % ($U = 307,5$, $p = 0,034$) соответственно. У 40% пациентов 1-й группы и у 17% во 2-й группе выявлена ФВ ЛЖ $<55\%$ ($\chi^2 = 4,02$, $p = 0,045$). Диастолическую дисфункцию ЛЖ выявили у 26% человек 1-й группы, во 2-й группе пациентов с нарушением диастолической функции определено не было ($F = 0,154$, $p = 0,005$).

Заключение. У пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС выявлены значимые структурно-функциональные изменения сердца (признаки ремоделирования левых отделов сердца, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ), что может являться значимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе сердечной недостаточности и смертности. У пациентов с нехирургической АВ-блокадой с длительной желудочковой стимуляцией не было выявлено значимых нарушений функции сердца.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN YOUNG PATIENTS WITH VENTRICULAR PACING IN THE LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD

A. Harypau¹, I. Patsiyuk²Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus¹Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus²

Key words: cardiac pacing, congenital heart defects, atrioventricular block, remodeling, ejection fraction.

FOR REFERENCES. A. Harypau, I. Patsiyuk. Structural and functional state of the heart in young patients with ventricular pacing in the long-term postoperative period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1918–1927.

Aim. To study the structural and functional state of the heart in young patients with ventricular pacing in the long-term postoperative period.

Materials and methods. The study included 60 people aged 18 to 35 years (35 men and 25 women) with AV blocks that required the implantation of a permanent pacemaker (PM). The first group consisted of 30 people with permanent PMs implanted after surgical correction of CHD due to postoperative AV blockage. The second group consisted of 30 people with non-surgical AV block. All patients underwent a general clinical examination, echocardiography, and medical documentation was retrospectively studied. The duration of pacing in group 1 was 15.6 (13.1; 18.0) years, in group 2 - 15.7 (13.9; 18.5) years. All patients of both groups at the time of the study were implanted with two-chamber PMs. The median percentage of ventricular stimulation in both groups was 100%.

Results. In the study groups, significant differences were revealed in the anteroposterior size of the left atrium (LA): 36.5 (33.5; 39.5) mm and 33.5 (31.0; 36.0) mm ($U = 281.0$, $p = 0.030$), suggesting initial changes in LA geometry in patients

of group 1. Signs of LV remodeling (concentric and eccentric hypertrophy and concentric remodeling) were detected in 40% (12 people out of 30) of patients in group 1 and in 10% (3 people out of 30) in group 2 ($\chi^2 = 7.20$, $p = 0.007$). In group 1, LV ejection fraction (EF) in B mode was significantly lower than in group 2 and made up 59.0 (52.0; 63.0) % and 61.5 (56.0; 66.0)% ($U = 307.5$, $p = 0.034$), respectively. 40% of patients in group 1 and 17% in group 2 had LVEF < 55% ($\chi^2 = 4.02$, $p = 0.045$). LV diastolic dysfunction was detected in 26% of people in group 1; in group 2, no patients with diastolic dysfunction were identified ($F = 0.154$, $p = 0.005$).

Conclusion. In patients with long-term ventricular stimulation after surgical correction of congenital heart disease, significant structural and functional changes in the heart were revealed (signs of remodeling of the left heart, systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle), which appear to be significant predictors of cardiovascular events, including heart failure and mortality. In patients with non-surgical AV block and long-term ventricular pacing no significant impairment of cardiac function was detected.

Введение

За последние несколько десятилетий с учетом прогресса в кардиохирургии до 90% детей с врожденными пороками сердца (ВПС) доживают до взрослой жизни [1]. Разнообразие анатомо-физиологических особенностей патологии сердца, сложность хирургической коррекции пороков и неизбежность повторных операций и их осложнений приводят к развитию сердечной недостаточности (СН), что потребует в дальнейшем постоянного диспансерного наблюдения данного контингента, начиная с молодого возраста [2, 3, 6].

В настоящее время СН у взрослых с ВПС является частой причиной госпитализации и ведущей причиной смертности [1, 4, 5]. Согласно литературным данным, анатомо-физиологические особенности сердца пациентов с ВПС с СН, характеризуются нарушениями систолической и диастолической функции ЛЖ, увеличением размеров ЛЖ, патологией клапанного аппарата, наличием легочной гипертензии [3, 4]. Смертность от СН у данных категорий пациентов достигает 40% [6].

Электрокардиостимуляция является определяющим методом лечения брадиаритмий у детей и взрослых, в том числе с ВПС [7]. Часть прооперированных пациентов с ВПС требуют имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) по поводу послеоперационной атриовентрикулярной блокады (АВ-блокада) сердца [8].

Стимуляция правого желудочка вызывает аномальную активацию желудочков, диссинхронию, что может привести к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), его систолической дисфункции и клинической СН, так называемой ЭКС-индуцированной кардиомиопатии (ЭИКМП) [9–13]. Структурно-функциональные изменения сердца характеризуются истончением межжелудочковой перегородки, расширением полости ЛЖ, асинхронным сокращением кардиомиоцитов

и снижением контрактильной способности миокарда ЛЖ [10–12]. Ряд авторов обращают внимание на проблему определения ЭИКМП среди исследователей во всем мире [13]. В мета-анализе Laksono S. (2022) сообщает, что частота развития ЭИКМП составила 10,7–13,7% среди 1365 пациентов (средний возраст 62,2 года), включенных в 4 исследования [12]. Vincenzo S. et al. (2022) в систематическом обзоре, сообщает о пятнадцати определениях ЭИКМП, что в совокупности с неоднородностью изучаемых популяций, возраста пациентов и различной продолжительностью наблюдений обуславливает различную распространенность данного состояния среди пациентов с ЭКС [13]. По данным других авторов ЭИКМП развивается примерно у 20% пациентов с желудочковой кардиостимуляцией в течении 3–4 лет после первичной имплантации [10].

Следует отметить, что большинство работ посвящены изучению ЭИКМП у пациентов пожилого возраста и при небольшой длительности общей кардиостимуляции. Так по данным Vincenzo S. et al. (2022) с участием 57993 пациентов, медианный возрастной диапазон составил 51–78 лет, а ЭИКМП развилась в целом у 12% пациентов [13].

Концепция развития и прогрессирования ЭИКМП имеет особенно важное значение, когда электрокардиостимуляция начинается в детском возрасте: можно предположить, что с учетом сроков ожидаемой продолжительности жизни, в сравнении с электрокардиостимуляцией, начатой в пожилом возрасте, она будет иметь более значимые неблагоприятные последствия в отдаленном периоде [9].

Таким образом, в настоящее время изучение анатомо-физиологических особенностей сердца, а также раннее выявление факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЭКС является актуальной задачей.

Цель

Изучить структурно-функциональное состояние сердца у пациентов молодого возраста с желудочковой электрокардиостимуляцией в отдаленном послеоперационном периоде.

Методы и материалы

В исследование были включены 60 человек в возрасте от 18 до 35 лет (35 мужчин и 25 женщин) с АВ-блокадами, потребовавшими имплантации постоянного ЭКС. В зависимости от причины возникновения АВ-блокады пациентов разделили на две группы. Первую группу (ЭКС+ВПС+) составили 30 человек (17 мужчин и 13 женщин) с постоянным ЭКС, имплантированным после хирургической коррекции ВПС по поводу возникшей послеоперационной АВ-блокады. Вторую группу (ЭКС+ВПС-) – 30 человек (18 мужчин и 12 женщин) с нехирургической АВ-блокадой, потребовавшей имплантации постоянного ЭКС. Критериями включения в исследование были: возраст 18–35 лет, наличие ЭКС по поводу АВ-блокады, в т.ч. послеоперационной, длительность кардиостимуляции более 10 лет, процент желудочковой стимуляции более 20%, отсутствие установленных хромосомных аномалий, острых и хронических декомпенсированных сопутствующих заболеваний. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ретроспективно изучена медицинская документация.

В 1-й группе причиной развития АВ-блокады явилась хирургическая коррекция ВПС, при которой выполнялось закрытие дефекта межжелудочковой перегородки и пластика клапанов. 12 (40%) пациентов были прооперированы по поводу дефекта межжелудочко-

вой перегородки, 5 (17%) – по поводу тетрады Фалло, 5 (17%) – атриовентрикулярной коммуникации, 3 (11%) – двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка, 5 (17%) – другие ВПС.

Во 2-й группе причиной имплантации ЭКС явились врожденная АВ-блокада у 14 (47%) человек, постмиокардитическая – у 16 (53%).

Возраст пациентов в обеих группах значительно не отличался и составил в 1-й группе 21,7 (19,2; 23,3) года, во 2-й группе – 22,7 (20,1; 24,7) года ($U = 349,5$, $p = 0,138$). В 1-й группе индекс массы тела составил 21,6 (20,2; 24,8) кг/м², во 2-й группе – 22,5 (20,1; 25,2) кг/м², показатели значительно не различались ($U = 426,5$, $p = 0,730$). Длительность электрокардиостимуляции в 1-й группе составила 15,6 (13,1; 18,0) лет, во 2-й группе – 15,7 (13,9; 18,5) лет ($U = 440,5$, $p = 0,889$). Всем пациентам обеих групп на момент исследования были имплантированы двухкамерные ЭКС. Медиана процента желудочковой стимуляции в обеих группах составила 100% (таблица 1).

Эхокардиография (ЭХО-КГ) выполнена на ультразвуковой системе премиального класса Philips - EPIQ 7 (США) по стандартной методике (парастернальная позиция по длинной и короткой оси, апикальная 2-х, 4-х, 5-ти камерная позиции, субкостальная и супрастернальная позиции в В и М – режимах, постоянная, импульсно-волновая, тканевая доплерография) с использованием секторного датчика S5-1 PureWave.

Для оценки размеров левого предсердия (ЛП) определяли: передне-задний размер ЛП (ПЗР ЛП, мм), объем ЛП (мл) и индекс ЛП (мл/м²), который рассчитывали, как отношение объема ЛП к площади поверхности тела (ППТ). Для оценки геометрии и ремоделирования левого желудочка определяли: конечно-диастолический размер (КДР, мм)

Таблица 1.
Общая характеристика
исследуемых
пациентов

Показатель	1-я группа ЭКС+ВПС+ (n = 30)	2-я группа ЭКС+ВПС- (n = 30)	Параметры	(p-Value)*
Возраст, лет	21,7 (19,2; 23,3)	22,7 (20,1; 24,7)	$U = 349,5$	$p = 0,138$
Пол (м), n (%)	17 (57%)	18 (60%)	$\chi^2 = 0,068$	$p = 0,795$
Индекс массы тела, кг/м ²	21,6 (20,2; 24,8)	22,5 (20,1; 25,2)	$U = 426,5$	$p = 0,730$
Длительность кардиостимуляции, лет	15,6 (13,1; 18,0)	15,7 (13,9; 18,5)	$U = 440,5$	$p = 0,889$
Процент желудочковой стимуляции (%)	100 (99,9; 100)	100 (100; 100)	$U = 425,0$	$p = 0,719$

Примечание: * – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах (p-Value).

Table 1.
General characteristics
of the studied patients

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD- (n = 30)	Parameter	(p-Value)*
Age, years	21,7 (19,2; 23,3)	22,7 (20,1; 24,7)	$U = 349,5$	$p = 0,138$
Gender (Males), n (%)	17 (57%)	18 (60%)	$\chi^2 = 0,068$	$p = 0,795$
Body Mass Index, kg/m ²	21,6 (20,2; 24,8)	22,5 (20,1; 25,2)	$U = 426,5$	$p = 0,730$
Duration of pacing, years	15,6 (13,1; 18,0)	15,7 (13,9; 18,5)	$U = 440,5$	$p = 0,889$
Percentage of ventricular pacing (%)	100 (99,9; 100)	100 (100; 100)	$U = 425,0$	$p = 0,719$

Notes: * – statistical significance (p); PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect.

левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР, мм) ЛЖ в М – режиме, конечно-диастолический (КДО, мл) и конечно-систолический (КСО, мл) объемы в М и В – режимах, индексы КДО (мл/м²) и КСО (мл/м²), рассчитанных, как отношение КДО и КСО к ППТ соответственно, ударный объем (УО, мл), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) в М и В – режимах, толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ. Индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м²) ЛЖ рассчитывали по формуле: $((0,8 \times 1,04 \times [(МЖП_д + КДР + ТЗСЛЖ_д)^3 - КДР^3] + 0,6)/ППТ)$. Индекс сферичности в диастолу (ИСд) рассчитывали, как отношение КДР ЛЖ в М – режиме к продольному размеру ЛЖ в четырехкамерной позиции; относительную толщину стенок ЛЖ (ОТСлж) – по формуле: $ОТСлж = 2 \times ЗС / КДР$. Ремоделирование ЛЖ определяли с учетом данных ОТСлж и ИММЛЖ.

Для оценки диастолической функции измеряли время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР, мс), скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е, м/с); скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (А, м/с); соотношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А); – время замедления раннего диастолического трансмитрального потока, ДТ, мс); скорость систолического движения латеральной стенки митрального клапана (Sm, см/с); скорость раннего диастолического движения латеральной стенки митрального клапана (Em, см/с); скорость позднего диастолического движения латеральной

стенки митрального клапана (Am, см/с); отношение скоростей раннего трансмитрального потока и раннего движения латеральной стенки кольца митрального клапана (Е/Em), систолическое давление в легочной артерии оценивали по систолическому градиенту давления регургитации на трехстворчатом клапане и степени коллабирования нижней полой вены на вдохе [14].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ Statistica 10.0. Количественные показатели представляли в виде медианного значения показателя (Me) и межквартильного разброса (Q25; Q75). Нормальность распределения признаков исследовали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Анализ различий проводили с использованием непараметрических критериев, так как распределение исследуемых признаков не подчинялось закону нормального распределения. Значимость различий количественных признаков проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни, качественных – критерий χ^2 по Пирсону, точный критерий Фишера. Анализ взаимосвязи между количественными признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ), количественных и качественных признаков – Кендалла (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели структурно-функциональных характеристик сердца по данным ЭХО-КГ в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Показатель	1-я группа ЭКС+ВПС+ (n = 30)	2-я группа ЭКС+ВПС- (n = 30)	Параметры	(p-Value)
ПЗР ЛП, мм	36,5 (33,5; 39,5)	33,5 (31,0; 36,0)	U = 281,0	0,030*
ОЛП, мл	43,5 (35,5; 49,5)	39,0 (33,0; 49,0)	U = 382,0	0,562
ИЛП, мл/м ²	23,4 (21,0; 29,0)	22,3 (20,4; 25,5)	U = 331,0	0,170
КДР ЛЖ (М – режим), мм	49,0 (44,0; 54,0)	50,0 (47,0; 54,0)	U = 399,5	0,458
ФВ ЛЖ (М – режим), %	60,5 (58,0; 63,0)	63,0 (62,0; 68,0)	U = 254,5	0,003**
КДО ЛЖ (В – режим), мл	107,0 (86,0; 137,0)	105,5 (86,0; 128,0)	U = 409,5	0,552
КСО ЛЖ (В – режим), мл	44,0 (34,0; 58,0)	40,0 (29,0; 49,0)	U = 371,0	0,248
УО ЛЖ (В – режим), мл	59,8 (54,0; 71,0)	60,5 (52,0; 79,0)	U = 440,5	0,889
ИКДО ЛЖ (В – режим), мл/м ²	58,7 (53,0; 73,2)	56,9 (46,6; 62,8)	U = 349,0	0,138
ИКСО ЛЖ (В – режим), мл/м ²	24,1 (20,4; 31,8)	21,2 (17,9; 24,7)	U = 324,0	0,063
ФВ ЛЖ (В – режим), %	59,0 (52,0; 63,0)	61,5 (56,0; 66,0)	U = 307,5	0,034*
МЖП, мм	9,0 (8,5; 10,0)	9,0 (9,0; 10,0)	U = 408,0	0,542
ЗС ЛЖ, мм	9,0 (9,0; 10,0)	9,0 (9,0; 9,0)	U = 364,0	0,208
ОТСлж	0,39 (0,34; 0,42)	0,35 (0,33; 0,40)	U = 335,5	0,091
ИСд	0,69 (0,66; 0,79)	0,72 (0,67; 0,77)	U = 404,5	0,504
ИММЛЖ, г/м ²	90,5 (77,0; 105,0)	88,0 (81,0; 99,0)	U = 433,5	0,809

Примечание: * – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия; ОЛП – объем левого предсердия; ИЛП – индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка; ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка в диастолу; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка в диастолу; ОТСлж – относительная толщина стенок левого желудочка; ИСд – индекс сферичности в диастолу; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 2.
Структурно-функциональная характеристика сердца по данным ЭХО-КГ в исследуемых группах

Table 2.
Structural and functional
characteristics
of the heart according
to ECHO-CG
in the studied groups

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD- (n = 30)	Parameter	(p-Value)
APD LA, mm	36,5 (33,5; 39,5)	33,5 (31,0; 36,0)	U = 281,0	0,030*
VLA, ml	43,5 (35,5; 49,5)	39,0 (33,0; 49,0)	U = 382,0	0,562
ILA, ml/m ²	23,4 (21,0; 29,0)	22,3 (20,4; 25,5)	U = 331,0	0,170
LV EDD (M – mode), mm	49,0 (44,0; 54,0)	50,0 (47,0; 54,0)	U = 399,5	0,458
LVEF (M – mode), %	60,5 (58,0; 63,0)	63,0 (62,0; 68,0)	U = 254,5	0,003**
LV EDV (2D – mode), ml	107,0 (86,0; 137,0)	105,5 (86,0; 128,0)	U = 409,5	0,552
LV ESV (2D – mode), ml	44,0 (34,0; 58,0)	40,0 (29,0; 49,0)	U = 371,0	0,248
LV SV (2D – mode), ml	59,8 (54,0; 71,0)	60,5 (52,0; 79,0)	U = 440,5	0,889
LV EDVI (2D – mode), ml/m ²	58,7 (53,0; 73,2)	56,9 (46,6; 62,8)	U = 349,0	0,138
LV ESVI (2D – mode), ml/m ²	24,1 (20,4; 31,8)	21,2 (17,9; 24,7)	U = 324,0	0,063
LVEF (2D – mode), %	59,0 (52,0; 63,0)	61,5 (56,0; 66,0)	U = 307,5	0,034*
IVSTd, mm	9,0 (8,5; 10,0)	9,0 (9,0; 10,0)	U = 408,0	0,542
LV PWTd, mm	9,0 (9,0; 10,0)	9,0 (9,0; 9,0)	U = 364,0	0,208
LV RWT	0,39 (0,34; 0,42)	0,35 (0,33; 0,40)	U = 335,5	0,091
Sld	0,69 (0,66; 0,79)	0,72 (0,67; 0,77)	U = 404,5	0,504
LVMI, g/m ²	90,5 (77,0; 105,0)	88,0 (81,0; 99,0)	U = 433,5	0,809

Notes. * – statistical significance (p) p < 0,05; ** – p < 0,01; PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect; APD LA – anteroposterior dimension of the left atrium, VLA – the volume of the left atrium; ILA – index of the volume of the left atrium; LV EDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; LV SV – left ventricular stroke volume; LV EDV – left ventricular end-diastolic volume; LV ESV – left ventricular end-systolic volume; LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index; LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index; IVSTd – interventricular septum thickness in diastole; LV PWTd – left ventricular posterior wall thickness in diastole; LV RWT – left ventricular relative wall thickness; Sld – sphericity index; LVMI – index of left ventricular myocardium.

Анализ показателей, характеризующих ремоделирование левого предсердия, показал, что у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й группой выявлены статистически значимо большие размеры ЛП в переднезаднем размере: 36,5 (33,5; 39,5) мм и 33,5 (31,0; 36,0) мм (U = 281,0, p = 0,030) соответственно. При этом индексированные объемы ЛП значимо не различались и составили 23,4 (21,0; 29,0) мл/м² и 22,3 (20,4; 25,5) мл/м² (U = 331,0, p = 0,170) соответственно (таблица 2).

Согласно данным, характеризующим параметры левого желудочка выявили, что общие размеры и функциональные объемы ЛЖ в обеих группах не превышали норму, и значимо не отличались. КДР ЛЖ составил 49,0 (44,0; 54,0) мм и 50,0 (47,0; 54,0) мм (U = 399,5, p = 0,458) соответственно, ИКДО ЛЖ 58,7 (53,0; 73,2) мл/м² и 56,9 (46,6; 62,8) мл/м² (U = 349,0, p = 0,138) соответственно, ИКСО ЛЖ 24,1 (20,4; 31,8) мл/м² и 21,2 (17,9; 24,7) мл/м² (U = 324,0, p = 0,063) соответственно. В исследуемых группах медиана толщины МЖП и ЗСЛЖ значимо не различалась (U = 408,0, p = 0,542 и U = 364,0, p = 0,208) (таблица 2).

Общие показатели ИСд, ОТСлж и ИММЛЖ в исследуемых группах значимо не различались, однако доля пациентов со значением ОТСлж более 0,42 составила 20% (6 человек) в 1-й группе, а во 2-й группе – не выявлено (F = 0,11, p = 0,024) (таблица 2). Ультразвуковые признаки гипертрофии миокарда ЛЖ выявлены у 8 (26%) пациентов 1-й группы и 3 (10%) человек 2-й группы ($\chi^2 = 2,78$, p = 0,095).

Типы ремоделирования оценивали по показателям ОТСлж и ИММЛЖ: концентрическое ремоделирование выявляли при показателях ОТСлж более 0,42 и ИММЛЖ менее 115 г/м² у мужчин и менее 95 г/м² у женщин, эксцентрическую гипертрофию – при показателях ОТСлж 0,42 и менее и ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин, концентрическую гипертрофию – при уровне ОТСлж более 0,42 и ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин. Типы ремоделирования ЛЖ в исследуемых группах представлены на рисунке 1.

В 1-й группе доля лиц с нормальной геометрией ЛЖ составила 60% (18 пациентов), концентрическое ремоделирование выявлено у 4 (13%) человек, концентрическая гипертрофия – у 2 (7%) пациентов и эксцентрическая гипертрофия – у 6 (20%) исследуемых.

Во 2-й группе удельный вес лиц с нормальной геометрией ЛЖ составил 90% (27 пациентов), эксцентрическая гипертрофия выявлена у 3 (10%) человек. Концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия не были выявлены у пациентов 2-й группы (рисунок 1).

При оценке сократительной способности ЛЖ в 1-й группе выявили значимо более низкие показатели ФВ ЛЖ. Так, ФВ ЛЖ в 1-й группе в В – режиме составила 59,0 (52,0; 63,0)% и 61,5 (56,0; 66,0)% (U = 307,5, p = 0,034) во 2-й группе, и в М – режиме – 60,5 (58,0; 63,0)% и 63,0 (62,0; 68,0)% (U = 254,5, p = 0,003) соответственно (Таблица 2).

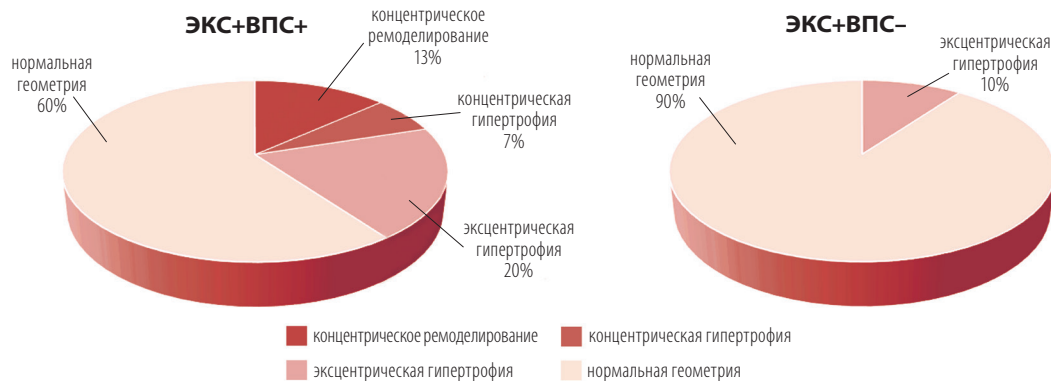


Рисунок 1.
Типы ремоделирования
левого желудочка
у пациентов
в исследуемых группах

Примечания: ВПС – врожденные пороки сердца; ЭКС – электрокардиостимулятор.

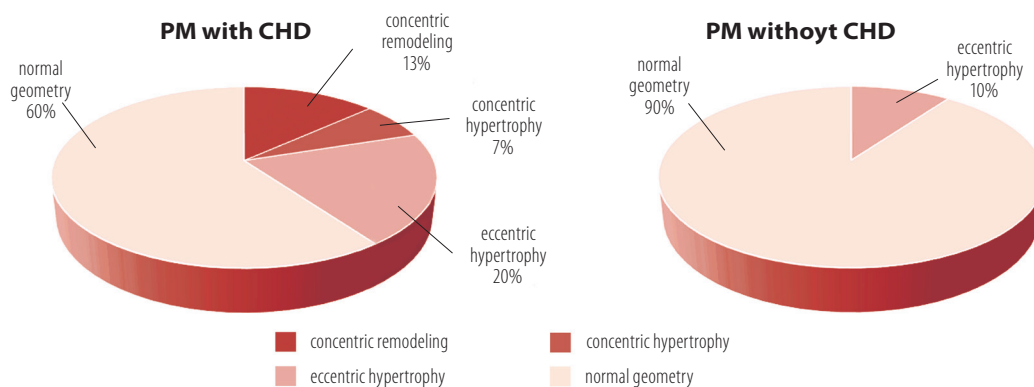


Figure 1.
Types of left ventricular
remodeling in patients
in the studied groups

Notes: PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect.

Согласно рекомендациям о количественной оценке камер сердца с помощью ЭХО-КГ нормальная ФВ ЛЖ составляет $\geq 55\%$ [15], при этом согласно рекомендациям по диагностике и лечению СН, показателем сохранности систолической функции ЛЖ является значение ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ [16]. С учетом выше сказанного, мы определили долю пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 55\%$, 54–50% и $< 50\%$ соответственно (рисунок 2).

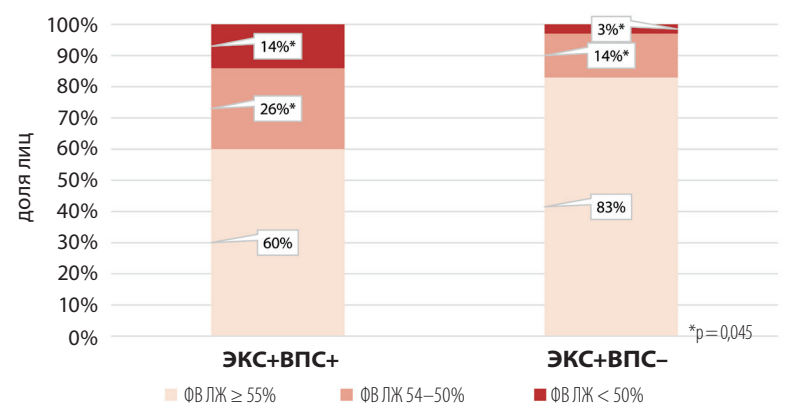
Удельный вес пациентов с ФВ ЛЖ $< 55\%$ составил 40% (12 исследуемых) в 1-й группе и 17% (5 человек) во 2-й группе ($\chi^2 = 4,02$, $p = 0,045$), а с ФВ ЛЖ $< 50\%$ – 14% (4 человека) и 3% (1 пациент) соответственно ($F = 0,033$, $p = 0,35$) (Рисунок 2).

Параметры, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ представлены в таблице 3.

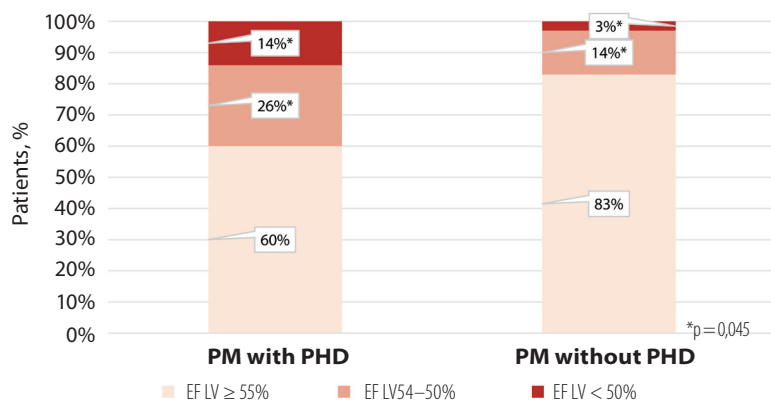
Межгрупповой анализ показал значимые различия показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов в исследуемых группах. Так, скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ у пациентов 1-й группы составила 0,97 (0,75; 1,04) м/с и лиц 2-й группы – 0,80 (0,73; 0,90) м/с ($U = 308,5$, $p = 0,036$), время замедления раннего диастолического трансмитрального потока 192,5 (180; 208,0)

и 180,0 (170; 190,0) ($U = 270,5$, $p = 0,019$), скорость систолического движения латеральной стенки митрального клапана 8,0 (7,7; 9,0) см/с и 9,5 (8,0; 11,0) см/с ($U = 224,0$, $p = 0,002$), скорость раннего диастолического движения латеральной стенки митрального клапана 12,5 (9,9; 15,0) см/с и 15,5 (13,0; 17,0) см/с ($U = 226,5$, $p = 0,002$), отношение скоростей раннего трансмитрального потока и раннего движения латеральной стенки кольца митрального клапана 8,2 (5,6; 10,9) и 5,7 (4,7; 6,4) ($U = 198,0$,

Рисунок 2.
Удельный вес
пациентов с различной
фракцией выброса
левого желудочка
в исследуемых группах



Примечания: * – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах (p-Value); ВПС – врожденные пороки сердца; ЭКС – электрокардиостимулятор



Notes. * – statistical significance (p); PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect.

Figure 2. Proportion of patients with different left ventricular ejection fraction in the studied groups

$p = 0,000$) соответственно. Ультразвуковых признаков повышенного давления в системе легочной артерии нами не было выявлено, и показатели значимо не различались. Так в 1-й группе СДЛА составило 25,0 (19,0; 28,0) мм. р. ст. и во 2-й группе – 21,5 (19,0; 25,0) мм. р. ст. ($U = 324,0$, $p = 0,200$) (таблица 3).

Удельный вес пациентов с диастолической дисфункцией в 1-й группе составил 26% (8 человек), из них у 7 человек выявлен 1 тип диастолической дисфункции – нарушение релаксации, и у одного пациента – 2 тип – псевдонормальный. У пациентов 2-й группы не выявлено нарушений диастолической функции ЛЖ (рисунок 3).

Структурно-функциональные изменения камер сердца в исследуемых группах сопро-

Таблица 3.
Показатели
диастолической
функции левого
желудочка
в исследуемых группах

Показатель	1-я группа ЭКС+ВПС (n = 30)	2-я группа ЭКС-ВПС (n = 30)	Параметры	(p-Value)
Е, м/с	0,97 (0,75; 1,04)	0,80 (0,73; 0,90)	$U = 308,5$	0,036*
А, м/с	0,57 (0,46; 0,68)	0,54 (0,42; 0,60)	$U = 401,5$	0,476
Е/А	1,7 (1,2; 1,9)	1,6 (1,3; 1,8)	$U = 436,5$	0,843
ВИР, мс	95,0 (80,0; 110,0)	90,0 (85,0; 100,0)	$U = 390,0$	0,649
ДТ, мс	192,5 (180; 208,0)	180,0 (170; 190,0)	$U = 270,5$	0,019*
Sm, см/с	8,0 (7,7; 9,0)	9,5 (8,0; 11,0)	$U = 224,0$	0,002**
Em, см/с	12,5 (9,9; 15,0)	15,5 (13,0; 17,0)	$U = 226,5$	0,002**
Am, см/с	6,0 (5,0; 7,2)	6,5 (5,0; 7,6)	$U = 362,0$	0,374
Е/Em	8,2 (5,6; 10,9)	5,7 (4,7; 6,4)	$U = 198,0$	0,000***
СДЛА, мм р.ст.	25,0 (19,0; 28,0)	21,5 (19,0; 25,0)	$U = 324,0$	0,200

Примечание: * – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,0001$; Е – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е/А – соотношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВИР – время изоволюмического расслабления левого желудочка; ДТ – время замедления раннего диастолического трансмитрального потока; Sm – скорость систолического движения латеральной стенки митрального клапана; Em – скорость раннего диастолического движения латеральной стенки митрального клапана; Am – скорость позднего диастолического движения латеральной стенки митрального клапана; Е/Em – отношение скоростей раннего трансмитрального потока и раннего движения латеральной стенки кольца митрального клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Table 3.
Indicators of diastolic
function of the left
ventricular
in the studied groups

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD- (n = 30)	Parameter	(p-Value)
E, m/s	0,97 (0,75; 1,04)	0,80 (0,73; 0,90)	$U = 308,5$	0,036*
A, m/s	0,57 (0,46; 0,68)	0,54 (0,42; 0,60)	$U = 401,5$	0,476
E/A	1,7 (1,2; 1,9)	1,6 (1,3; 1,8)	$U = 436,5$	0,843
IVRT, ms	95,0 (80,0; 110,0)	90,0 (85,0; 100,0)	$U = 390,0$	0,649
DT, ms	192,5 (180; 208,0)	180,0 (170; 190,0)	$U = 270,5$	0,019*
Sm, sm/s	8,0 (7,7; 9,0)	9,5 (8,0; 11,0)	$U = 224,0$	0,002**
Em, sm/s	12,5 (9,9; 15,0)	15,5 (13,0; 17,0)	$U = 226,5$	0,002**
Am, sm/s	6,0 (5,0; 7,2)	6,5 (5,0; 7,6)	$U = 362,0$	0,374
E/Em	8,2 (5,6; 10,9)	5,7 (4,7; 6,4)	$U = 198,0$	0,000***
SPAP, mm Hg	25,0 (19,0; 28,0)	21,5 (19,0; 25,0)	$U = 324,0$	0,200

Notes. * – statistical significance (p) $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,0001$; Е – the rate of early diastolic filling of the left ventricular; А – the rate of late diastolic filling of the left ventricular; Е/А – the ratio of the rate of early and late diastolic filling of the left ventricular; IVRT – is the time of isovolumic relaxation of the left ventricular; ms; DT – time of deceleration of early diastolic transmitral flow; Sm – rate of systolic movement of the lateral wall of the mitral valve; Em – rate of early diastolic movement of the lateral wall of the mitral valve; Am – rate of late diastolic movement of the lateral wall of the mitral valve; Е/Em – the ratio of the velocities of the early transmitral flow and early movement of the lateral wall of the mitral valve annulus; SPAP – systolic pulmonary artery pressure.

вождались изменениями со стороны функции клапанного аппарата. Умеренная регургитация на митральном клапане выявлена у 9 (27%) человек 1-й группы и 4 (13%) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 2,45$, $p = 0,117$). Доля лиц с регургитацией на аортальном клапане ≥ 1 степени у пациентов 1-й группы составила 47% (14 человек), во 2-й группе – 17% (5 исследуемых) ($\chi^2 = 6,24$, $p = 0,013$).

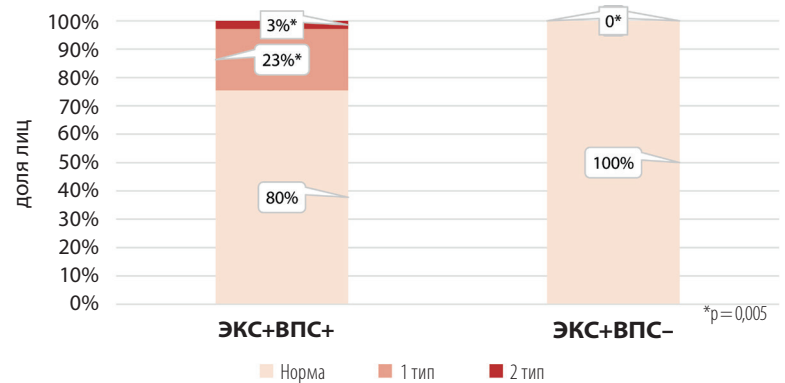
Обсуждение

В нашем исследовании между группами выявлены значимые различия ПЗР ЛП 36,5 (33,5; 39,5) мм и 33,5 (31,0; 36,0) мм ($U = 281,0$, $p = 0,030$), позволяющие предположить о начальных изменениях геометрии ЛП у пациентов 1-й группы, что согласно данным литературы, являются независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17, 18] и выживаемости [19]. Ряд авторов отмечает, что существует определенная взаимосвязь между изменениями геометрии ЛЖ и неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний [19–21].

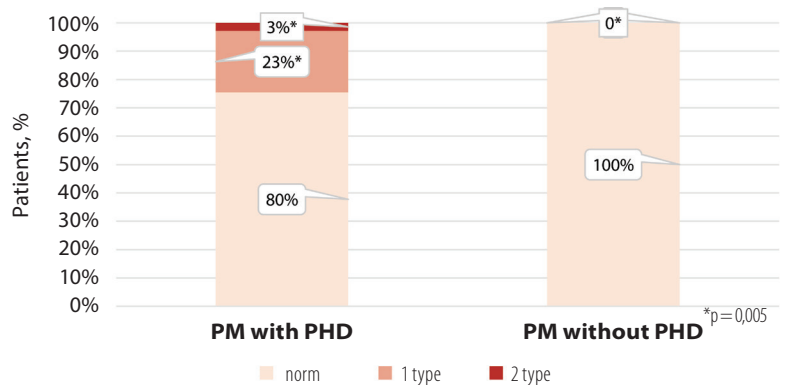
Признаки ремоделирования (концентрическая и эксцентрическая гипертрофии ЛЖ и концентрическое ремоделирование) ЛЖ выявлены в обеих группах. Однако патологическое ремоделирование значимо чаще выявлялось у пациентов 1-й группы, чем во 2-й группе. У 40% (12 человек из 30) пациентов с ЭКС после хирургической коррекции ВПС и у 10% (3 человек из 30) исследуемых с нехирургической АВ-блокадой выявлено ремоделирование ЛЖ ($\chi^2 = 7,20$, $p = 0,007$), что согласно литературным данным, свидетельствует о повышенном риске СН и смертности [19–21].

Хроническая желудочковая стимуляция, за счет аномальной активации кардиомиоцитов и диссинхронии может приводить к постепенному снижению сократительной способности миокарда ЛЖ и развитию ЭИКМП [9–13, 22]. Общепринятым критерием ЭИКМП является снижение ФВ ЛЖ менее 50% [9–13, 22], однако ряд авторов отмечают необходимость рассматривания и изучения ЭИКМП в контексте стадийности ХСН, т.е. включения клинических и инструментальных показателей СН, в т.ч. с сохраненной фракцией выброса [22].

В нашем исследовании ФВ ЛЖ $< 50\%$, как проявление ЭИКМП, выявлена у 8% (5 из 60 человек) пациентов, что согласуется с литературными данными различных авторов [9–13, 22]. В тоже время ФВ ЛЖ в диапазоне 54–50% выявлена у 20% (12 из 60 человек) всей выборки, что можно, по-видимому, рассматривать как проявления дисфункции ЛЖ (по-



Примечание: * – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах (p-Value).



Notes. * – statistical significance (p); PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect.

степенное развитие ЭИКМП) на фоне длительной хронической желудочковой стимуляции.

Нарушение диастолической функции ЛЖ является важным звеном в патогенезе СН. Диастолическая дисфункция приводит к нарушению процессов расслабления ЛЖ, нарушению наполнения и повышению давления ЛЖ, что в дальнейшем приводит к ремоделированию и расширению левого предсердия и желудочка. Известно, что митральный индекс E/e' отражает давление наполнения ЛЖ, коррелирует с жесткостью ЛЖ и степенью фиброза, гипертрофией ЛЖ, но менее зависим от возраста и объемных показателей ЛЖ [23]. В нашем исследовании нами не было выявлено корреляционных связей между E/e' и объемными показателями ЛЖ, но была выявлена умеренная корреляция с индексированным объемом ЛП ($p = 0,403$, $p < 0,05$), а так же слабая корреляция с частотой желудочковой стимуляции ($p = 0,181$, $p < 0,05$). Отношение E/A 2 и более выявлено у 11 (37%) человек, что связано, по-видимому, с молодым возрастом пациентов групп наблюдения. Согласно критериям, опубликованных в международных рекомендациях [14], диастолическую дисфункцию ЛЖ выявили

Рисунок 3. Удельный вес пациентов с диастолической дисфункцией в исследуемых группах

Figure 3. Proportion of patients with diastolic dysfunction in the studied groups

у 8 (26%) человек 1-й группы, в то время как во 2-й группе пациентов с диастолической дисфункцией выявлено не было ($F = 0,154$, $p = 0,005$) (рисунок 3). У 7 пациентов была определена 1 стадия диастолической дисфункции, которая характеризуется нарушением расслабления (релаксации) и нормальным давлением наполнения ЛЖ и у одного пациента выявлена 2 стадия диастолической дисфункции – псевдонормализация и повышенное давление наполнения левого желудочка.

Таким образом, у пациентов с постоянным ЭКС, имплантированным после хирургической коррекции ВПС по поводу возникшей послеоперационной АВ-блокады, на фоне длительной желудочковой стимуляции выявлены значимые структурно-функциональные изменения сердца (признаки ремоделирования левых отделов сердца, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ), что в свою очередь, согласно данным литературы являются значимыми предикторами сердечно-сосудистых событий, в т.ч. СН и смертности. У пациентов с нехирургической АВ-блокадой, с учетом длительной желудочковой стимуляции не было выявлено значимых нарушений функции сердца.

Заключение

1. У 40% пациентов с послеоперационной АВ-блокадой на фоне длительной желудочковой стимуляции выявлено патологическое ремоделирование левого желудочка.

2. ФВ ЛЖ менее 55% выявлена у 40% пациентов с послеоперационной АВ-блокадой и 17% лиц с нехирургической АВ-блокадой на фоне длительной желудочковой стимуляции.

3. Признаки ЭКС-индуцированной кардиомиопатии (ФВ ЛЖ менее 50%) выявлены у 8% пациентов, включенных в наблюдение.

4. У 26% пациентов с послеоперационной АВ-блокадой на фоне длительной желудочковой стимуляции выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ. У пациентов с нехирургической АВ-блокадой нарушений диастолической функции ЛЖ не выявлено.

5. Патологическая аортальная регургитация выявлена у 47% пациентов с послеоперационной АВ-блокадой и 17% лиц с нехирургической АВ-блокадой на фоне длительной желудочковой стимуляции.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

1. Smit-Fun V.M., Buhre W.F. Heart Failure in Adult Patients with Congenital Heart Disease. *Anesthesiol Clin*, 2019, vol. 37, no. 4, pp. 751-768. DOI: 10.1016/j.anclin.2019.08.005.
2. Baumgartner H., Budts W., Chessa M., Deanfield J., Eicken A., Holm J., Iserin L., Meijboom F., Stein J., Szatmari A., Trindade P.T., Walker F., Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, no. 11, pp. 686-690. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf572.
3. Van De Bruene A., Hickey E.J., Kovacs A.H., Crean A.M., Wald R.M., Silversides C.K., Redington A.N., Ross H.J., Alba A.C., Billia F., Nair K., Benson L., Horlick E., Osten M., Colman J., Heggie J., Oechslin E.N., Roche S.L. Phenotype, management and predictors of outcome in a large cohort of adult congenital heart disease patients with heart failure. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 252, pp. 80-87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.086.
4. Arnaert S., De Meester P., Troost E., Droogne W., Van Aelst L., Van Cleemput J., Voros G., Gewillig M., Cools B., Moons P., Rega F., Meyns B., Zhang Z., Budts W., Van De Bruene A. Heart failure related to adult congenital heart disease: prevalence, outcome and risk factors. *ESC Heart Fail*. 2021, vol. 8, no. 4, pp. 2940-2950. DOI: 10.1002/ehf2.13378.
5. Moussa N.B., Karsenty C., Pontnau F., Malekzadeh-Milani S., Boudjemline Y., Legendre A., Bonnet D., Iserin L., Ladouceur M. Characteristics and outcomes of heart failure-related hospitalization in adults with congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017, vol. 110, no. 5, pp. 283-291. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.01.008.
6. Diller G.P., Kempny A., Alonso-Gonzalez R., Swan L., Uebing A., Li W., Babu-Narayan S., Wort S.J., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation*, 2015, vol. 132, no. 22, pp. 2118-2125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202.
7. Weiland M.D., Spector Z., Idriss S.F. Pacing in Patients with Congenital Heart Disease: When Is It Helpful and When Is It Harmful? *Curr Cardiol Rep*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 5. DOI: 10.1007/s11886-020-1253-2.
8. McLeod K.A. Cardiac pacing in infants and children. *Heart (British Cardiac Society)*, 2010, vol. 96, no. 18, pp. 1502-1508. DOI: 10.1136/hrt.2009.173328.
9. Karpawich P.P. Chronic right ventricular pacing and cardiac performance: the pediatric perspective. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, vol. 27, no. 6 (Pt 2), pp. 844-849. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00545.x.
10. Merchant F.M., Mittal S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2018, vol. 10, no. 3, pp. 437-445. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.05.005.
11. Mizner J., Jurak P., Linkova H., Smisek R., Curila K. Ventricular Dyssynchrony and Pacing-induced Cardiomyopathy in Patients with Pacemakers, the Utility of Ultra-high-frequency ECG and Other Dyssynchrony Assessment Tools. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2022, vol. 11, pp. e17. DOI: 10.15420/aer.2022.01.
12. Laksono S., Setianto B., Iqbal M., Prawara A.S. Understanding Pacemaker-Induced Cardiomyopathy Incidence and Predictors in Patients with Right Ventricular Pacing: A Systematic Review. *Int J Angiol*, 2021, vol. 31, no. 1, pp. 10-15. DOI: 10.1055/s-0041-1735206.
13. Somma V., Ha F.J., Palmer S., Mohamed U., Agarwal S. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm*. 2023, vol. 20, no. 2, pp. 282-290. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.09.019.
14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., & Waggoner A.D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
15. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J.S., Solomon S.D., Spencer K.T., Sutton M.S.,

- Stewart W.J. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005, vol. 18, no. 12, pp. 1440-1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
16. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 17. Bova A.A. Patogeneticheskie mekhanizmy fibrillatsii predserdii, assotsirovannoi s arterialnoi gipertenziei [Pathogenetic mechanisms of the fibrillation of auricles associated with arterial hypertension]. *Mil Medicine*, 2015, vol. 1, pp. 98-102. (in Russian).
 18. Espinola-Zavaleta N., Antonio-Villa N.E., Briseño-Díaz N., Oregel-Camacho D., Camacho-Camacho G., Keirns C., Alexanderson-Rosas E. Left ventricular and atrial global strain evaluation within subtypes of ventricular remodeling. *Echocardiography*. 2021, vol. 38, no. 2, pp. 280-288. DOI: 10.1111/echo.14981.
 19. Lavie C.J., Patel D.A., Milani R.V., Ventura H.O., Shah S., Gilliland Y. Impact of echocardiographic left ventricular geometry on clinical prognosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014, vol. 57, no. 1, pp. 3-9. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.05.003.
 20. Li T., Li G., Guo X., Li Z., Sun Y. Echocardiographic left ventricular geometry profiles for prediction of stroke, coronary heart disease and all-cause mortality in the Chinese community: a rural cohort population study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 238. DOI: 10.1186/s12872-021-02055-w.
 21. Butcher S.C., Pio S. M., Kong W. K.F., Singh G.K., Ng A.C.T., Perry R., Sia C.H., Poh K.K., Almeida A.G., González A., Shen M., Yeo T.C., Shanks M., Popescu B.A., Galian Gay L., Fijałkowski M., Liang M., Tay E., Ajmone Marsan N., Selvanayagam J., Pinto F., Zamorano J. L., Pibarot P., Evangelista A., Bax J.J., Delgado V. Left ventricular remodeling in bicuspid aortic valve disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, vol. 23, no. 12, pp. 1669-1679. DOI: 10.1093/ehjci/jeab284.
 22. Merchant F.M. Pacing-induced cardiomyopathy: just the tip of the iceberg? *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no. 44, pp. 3649-3650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz715.
 23. Drapkina O.M., Dzhioeva O.N. Sovremennye ekhokardiograficheskie kriterii serdechnoi nedostatochnosti s sokhranennoi fraktsiei vybrosa: ne tolko diastolicheskaja disfunktsiia [Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 2454. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2454. (in Russian).

Поступила 10.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1928>

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Т.С. Королева¹, А.Г. Булгак², И.Б. Моссэ³, Н.Г. Седляр³, О.В. Зотова¹

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь¹

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

Государственной научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»³

koroleva.tosya@mail.ru

УДК 616.127-005.8:575.174.015.3

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм, лабораторные исследования, функциональные показатели миокарда, ассоциация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Т. С. Королева, А. Г. Булгак, И. Б. Моссэ, Н. Г. Седляр, О. В. Зотова. Ассоциация полиморфизма генов системы гемостаза с клинико-лабораторными показателями у пациентов с инфарктом миокарда. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1928–1936.

Оценена взаимосвязь полиморфных вариантов генов *FGA*, *FGG*, *F2*, *F5*, *F11*, *F13*, *PAI-1* и *GP6* с данными клинико-инструментальных и лабораторных исследований среди пациентов с инфарктом миокарда из Республики Беларусь. Показано, что для пациентов с инфарктом миокарда имеются статистически значимые ассоциации между полиморфными вариантами генов *F11* (rs2289252 и rs2036914),

F13 (rs5985), *F5* (rs6025), *PAI-1* (rs1799889), *FGG* (rs2066865) и рядом лабораторных значений и функциональных показателей миокарда. Совокупный анализ как генетической компоненты (полиморфизм ДНК), так и результатов динамичного наблюдения пациента в стационаре, способен корректно оценить риски возникновения и нежелательного прогрессирования заболеваний, включая инфаркт миокарда.

ASSOCIATION OF THE HEMOSTASIS GENE POLYMORPHISMS WITH CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

T.S. Koroleva¹, A.G. Bulgak², I.B. Mosse³, N.G. Sedlyar³, O.V. Zotova¹

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus¹

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus²

The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus³

Key words: myocardial infarction, polymorphism, laboratory tests, myocardial function indicators, association.

FOR REFERENCES. T.S. Koroleva, A.G. Bulgak, I.B. Mosse, N.G. Sedlyar, O.V. Zotova. Association of the hemostasis gene polymorphisms with clinical and laboratory findings in patients with myocardial infarction. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1928–1936.

The article presents the analysis of the association between polymorphic variants of the *FGA*, *FGG*, *F2*, *F5*, *F11*, *F13*, *PAI-1*, and *GP6* genes and clinical, instrumental, and laboratory data in patients with myocardial infarction from the Republic of Belarus. It has been demonstrated that in patients with myocardial infarction, there exist statistically significant correlations between polymorphic variants of the genes *F11* (rs2289252 and rs2036914), *F13* (rs5985), *F5* (rs6025),

PAI-1 (rs1799889), *FGG* (rs2066865), and a variety of laboratory values and functional indicators of the myocardium. A comprehensive analysis of the genetic component (DNA polymorphism) and the outcomes of dynamic follow-up of the patient in hospital enable clinicians to accurately assess potential hazards of the occurrence and unfavorable progression of a number of diseases including myocardial infarction.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является острой формой ишемической болезни сердца (ИБС), которая является следствием резкого нарушения коронарного кровотока с образованием очага некроза. Для ИМ характерна определенная клиническая картина с электрокардиографическими изменениями и динамикой кардиоспецифических маркеров.

Основная причина ИМ, которая определяется более чем у 90% лиц – атеросклероз коронарных артерий. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий с дестабилизацией атеросклеротической бляшки создает условия для развития тромба.

По отчетным данным за 2022 г. о деятельности организаций здравоохранения системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь общая заболеваемость инфарктом миокарда составила 171,5 человек на 100 тыс. взрослого населения, а количество впервые заболевших составило 11396 человек [1]. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия существенные успехи в области эндovasкулярного лечения больных ИМ [34], уровень заболеваемости и смертности от ИМ остается достаточно высоким.

В результате ранее проведенных исследований было показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются многопричинными (мультифакторными), а количество вовлеченных в генез заболевания локусов достигает нескольких десятков. Генез сердечно-сосудистых заболеваний весьма сложен, он зависит как от результата эпистатических взаимодействий генов, так и от влияния факторов внешней среды. Генетических предикторов повышенного риска развития ИМ на уровне GWAS (Genome-Wide Association Study) выявлено более 400 [2–4]. В целом, исследователи независимо друг от друга указывают на то, что многофакторные прогностические модели, которые включают в себя панель генетических факторов, предсказывают риск ИМ лучше, чем любая моногенная модель.

Многочисленные прогностические модели призваны оценить риск развития ИМ, в то же время, в случае уже состоявшегося ИМ, актуальной задачей является оценка связи риск-ассоциированных генотипов и аллелей с показателями клинко-лабораторных исследований пациентов. Данный анализ позволит оценить, насколько при наличии того или иного генотипа отличаются значения клинко-лабораторных показателей, имеющих важное клиническое значение для оценки динамики заболевания и степени поражения сердца.

Таким образом, цель настоящего исследования – оценить взаимосвязь полиморфных вариантов генов *FGA*, *FGG*, *F2*, *F5*, *F11*,

F13, *PAI-1* и *GP6* с данными клинко-инструментальных и лабораторных исследований среди пациентов с инфарктом миокарда из Республики Беларусь.

Материалы и методы

В группу пациентов с ИМ были включены 166 мужчин, средний возраст которых составил $56,3 \pm 11,0$ лет; у 30,7% (51/166) их них было выявлено ожирение, у 33,7% (56/166) – избыточный вес, у 15,1% (15/166) – сахарный диабет 2 типа (СД2), у 88,0% (146/166) – артериальная гипертензия.

Всем пациентам проводился забор венозной крови из кубитальной вены для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований. Все пациенты оформляли анкету участника и подписывали информированное согласие. Соблюдены все необходимые этические нормы, для проведения исследований получено одобрение от биоэтического комитета Института генетики и цитологии НАН Беларуси, а также этического комитета РНПЦ «Кардиология».

Клинко-инструментальные и лабораторные исследования

Перечень оцениваемых лабораторных показателей включал: общий анализ крови – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитарная формула; биохимический анализ крови – мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий белок, билирубин, глюкоза, С-реактивный белок, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности; показатели коагуляционного гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО), антитромбин III, Д-димеры, фибриноген.

Для оценки внутрисердечной гемодинамики и структурно-функциональных показателей миокарда пациентам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование в соответствии со стандартным протоколом, рассчитывались показатели: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в М-режиме и В-режиме, индекс массы миокарда ЛЖ, индекс локальной сократимости ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ и др. С целью верификации диагноза и определения вида нарушения ритма, пациентам проводилось холтеровское мониторирование. С целью оценки состояния коронарного русла пациентам выполнялась коронароангиография.

Выделение ДНК и молекулярно-генетический анализ

Из образцов крови для проведения молекулярно-генетических исследований выделялась ДНК. Выделение осуществляли с использованием наборов «Арт ДНК MiniSpin Гем» (ООО «АртБиоТех», Беларусь). Для качественной и количественной оценки препаратов выделенной ДНК использовали набор «dsDNA BR Assay kit» (Thermo Fisher, США) для флуориметра Qubit (Invitrogen, США).

Проведенный аналитический обзор литературы помог сформировать перечень генов-кандидатов систем коагуляции крови, ассоциированных с повышенным риском развития ССЗ – *FGA* (fibrinogen alpha chain, NCBI Gene ID – 2243), *F2* (coagulation factor II, thrombin, NCBI Gene ID – 2147), *F5* (coagulation factor V, NCBI Gene ID – 2153), *F11* (coagulation factor XI, NCBI Gene ID – 2160), *F13* (coagulation factor XIII A chain, NCBI Gene ID – 2162), *FGG* (fibrinogen gamma chain, NCBI Gene ID – 2266), *GP6* (glycoprotein VI platelet, NCBI Gene ID – 51206) и *PAI-1* (serpin family E member 1, NCBI Gene ID – 5054).

Для идентификации полиморфных вариантов генов использовались различные молекулярно-генетические подходы, методология которых представлена в [5, 6]. Генотипирование по полиморфизмам 4G/5G (rs1799889) гена *PAI-1*, g.20210G>A (rs1799963) гена *F2* и c.1691G>A (rs6025) гена *F5* осуществляли с использованием ПЦР в реальном времени; для исследования полиморфизмов g.10034C>T (rs2066865) гена *FGG*, g.25264C>T (rs2289252) и g.10364T>C (rs2036914) гена *F11*, g.55536595G>A (rs1613662) гена *GP6* и p.Thr312Ala (rs6050) гена *FGA* использовали методику на основе RFLP-PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism) или аллель-специфическую ПЦР; для генотипирования образцов по полиморфизму p.Val34Leu (rs5985) гена *F13* применяли методику Tetra-primer ARMS PCR (Amplification Refractory Mutation System), разделение продуктов амплификации и рестрикции проводили с использованием электрофореза 8%-ого ПААГ. Сводная информация об исследуемых полиморфизмах указана в таблице 1.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программах Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS v.20.0 (IBM, США). Для количественных переменных среднее значение и стандартное отклонение, для качественных (номинальных) переменных рассчитывали процентное содержание количества больных с данным признаком.

Метод χ -квадрат применяли для выявления различий между номинальными переменными. При нахождении различий для количественных переменных использовали метод дисперсионного анализа – ANOVA (англ. ANalysis Of VAriance), предварительно проводя проверку на гомоскедастичность (тест Левена, Levene test) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова). При отклонении нулевой гипотезы при проверке на гомоскедастичность и нормальность распределения использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллеса.

Уровень статистической значимости p вычислялся экспериментально для каждого сравнения с использованием точного критерия Фишера, в основу которого заложена пермутация (permutation), т.е. уровень p вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей.

Результаты и обсуждение

Генотипы, ассоциированные с повышенной вероятностью развития ССЗ, в исследованной группе мужчин с ИМ были выявлены в 12,0% случаев для полиморфизма p.Thr312Ala (rs6050, *FGA*); в 44,6% для g.10034C>T (rs2066865, *FGG*); в 8,4% для g.20210G>A (rs1799963, *F2*); в 12,7% для c.1691G>A (rs6025, *F5*); в 68,1% для g.25264C>T (rs2289252, *F11*); в 33,1% для g.10364T>C (rs2036914, *F11*); в 53,6% для p.Val34Leu (rs5985, *F13*); в 33,1% для 4G/5G (rs1799889, *PAI-1*) и в 24,7% для g.55536595G>A (rs1613662, *GP6*) [7].

В результате проведенного анализа ассоциации между результатами молекулярно-генетических и лабораторных исследований было показано, что имеются статистически значимые различия, таблица 2.

Таблица 1.
Исследуемые
полиморфные
варианты генов

Table 1.
Polymorphic gene
variants, SNP

Полиморфизм (ген)	Хромосомная позиция*	rs
p.Thr312Ala (<i>FGA</i>)	Chr.4:154586438T>C	rs6050
g.10034C>T (<i>FGG</i>)	Chr.4:154604124G>A	rs2066865
g.20210G>A (<i>F2</i>)	Chr.11:46739505G>A	rs1799963
c.1691G>A (<i>F5</i>)	Chr.1:169549811C>T	rs6025
g.25264C>T (<i>F11</i>)	Chr.4:186286227C>T	rs2289252
g.10364T>C (<i>F11</i>)	Chr.4:186271327T>C	rs2036914
p.Val34Leu (<i>F13</i>)	Chr.6:6318562C>A	rs5985
4G/5G (<i>PAI-1</i>)	Chr.7:101126430A>G	rs1799889
g.55536595G>A (<i>GP6</i>)	Chr.19:55025227G>A	rs1613662

Примечания / Note: *GRCh38.p14.

Среди пациентов с генотипом VV по полиморфизму p.V34L (*F13*) тромбиновое время оказалось выше в среднем на 2,97 сек., чем среди пациентов с альтернативными генотипами VL/LL. Тромбиновое время – показатель, характеризующий время, необходимое для формирования фибринового сгустка при добавлении к плазме тромбина. Также выявлены различия в зависимости от генотипа по полиморфизму rs5985 (p.V34L, *F13*) для значений клинико-лабораторных показателей уровня фибриногена. У пациентов, носителей генотипа LL наблюдались пониженные значения уровня фибриногена по сравнению с носителями генотипов VL/VV – 4,17 г/л и 3,62 г/л соответственно. Фибриноген – это специфический белок, который отвечает за полноценную работу гомеостаза. При повышении фибриногена существует угроза формирования тромбов в сосудах, что может привести, к примеру к тромбоэмболии легочной артерии. Повышение уровня фибриногена может свидетельствовать о наличии в организме пациента острой фазы воспалительного процесса. Снижение уровня фибриногена в крови чревато тем, что способность крови к свертыванию существенно уменьшается и даже при незначительной травме может развиваться продолжительное кровотечение. Экспрессия гена *F13* приводит к образованию субъединицы A1 коагуляционного фактора XIII, который, в свою очередь, ферментативно катализирует образование связей между мономерами фибрина, что в конечном итоге приводит к стабилизации формирующегося тромба. Мутантный аллель данного локуса ассоциирован с повышенной активностью коагуляционного фактора XIII, а более редкий аллель 34Leu отличается протективным эффектом в контексте развития инсультов [8, 9]. По данным широкомасштабного исследования, показано протективное действие полиморфизма rs5985 в отношении венозной тромбоэмболии: для варианта Leu/Leu ОШ = 0,63 [95% ДИ = (0,46–0,86)]; для Leu/Val ОШ = 0,89 [95% ДИ = (0,80–0,99)]; для варианта Leu/Val // Leu/Leu ОШ = 0,85 [95% ДИ = (0,77–0,95)] [10]. Междисциплинарные исследования последних нескольких десятилетий показали, что субъединица A фактора XIII не только участвует в свертывании крови, но может играть важную роль в развитии различных заболеваний, а именно: хронических воспалительных заболеваний кишечника, атеросклерозе, ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях легких, хроническом риносинусите, солидных опухолях и др. [11]. В исследовании Ambroziak et al. (2019) было показано, что с повышенным риском развития ИМ у молодых пациентов была ассоциирована повышенная активность фактора свертывания крови XIII, а не полиморфных

вариантов гена, его кодирующего [12]. В то же время, Manilla et al. (2007) не выявили ассоциации между генотипом по rs5985 и концентрацией фибриногена в плазме [13].

Выявлено, что при наличии минорного аллеля A по полиморфизму c.1691G>A (*F5*) количество фибриногена было ниже, чем у пациентов с генотипом GG – 3,52 г/л и 4,15 г/л соответственно. При экспрессии гена *F5* образуется кофактор, участвующий в каскадных процессах коагуляции крови. Полиморфизм c.1691G>A (rs6025, *F5*) известен как «лейденская мутация» и ассоциируется с повышенным риском тромбоза: наличие генотипа GA увеличивает его риск в среднем в 5 раз, наличие генотипа AA – уже в несколько десятков раз [14–16].

Наличие генотипа 4G/4G по полиморфизму 4G/5G (*PAI-1*), связанного с эффектом ингибирования фибринолиза, обуславливает повышение уровня антитромбина III на 8,0% в сравнении с пациентами, у которых имеется хотя бы один аллель 5G. Экспрессия гена *PAI-1* приводит к накоплению так называемого ингибитора активатора плазминогена, основная роль которого – ингибирование тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Генотип 4G/5G (rs1799768) связан с более высоким уровнем PAI-1 в крови, а также с более заметным ингибированием фибринолиза. При наличии аллеля 5G повышен риск развития ишемического и геморрагического инсульта [17]. Также, согласно результатам исследования Zee et al. (2009), выявлены потенциально важные ген-генные взаимодействия, включая 4G/5G (rs1799768), увеличивающие риск рецидивирующей венозной тромбоэмболии [18]. В исследовании Lynch et al. (2012) были определены панели полиморфных вариантов генов, включая *F5*, *F2*, *PAI1*, с помощью которых возможно было предсказывать связанные с лечением исходы ИБС у пациентов с артериальной гипертензией, получавших один из четырех различных классов начальной антигипертензивной терапии [19].

В результате проведенного ассоциативного анализа между результатами эхокардиографических показателей и молекулярно-генетических исследований выявлены статистически значимые различия, таблица 3.

Среди пациентов с генотипом TT по полиморфизму g.25264C>T (*F11*) значение фракции выброса ЛЖ в М-режиме оказалось выше в среднем на 3,75%, чем среди пациентов с альтернативными генотипами CC/CT. Снижение фракции выброса из-за повреждения сердечной мышцы, вследствие ИМ, обуславливает развитие сердечной недостаточности. Для другого, функционально значимого, полиморфизма – g.10364T>C (*F11*), была выявлена аналогичная ассоциация: при наличии генотипа CC значение фракции выброса ЛЖ

Таблица 2.
Результаты
анализа ассоциации
между результатами
лабораторных
и молекулярно-
генетических
исследований

Полиморфизм (ген), rs	Генотип	Среднее знач.	Стандарт. отклонение	Знач. F	p (для F)	p (тест Левена)
Тромбиновое время, сек						
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	21,20	6,04	2,141	0,124	0,799
	VL	18,08	6,73			
	LL	18,54	6,08			
	VV	21,20	6,04	4,276	0,042	0,661
	VL/LL	18,23	6,48			
	LL	18,54	6,08	0,313	0,577	0,810
	VL/VV	19,55	6,56			
Фибриноген, г/л						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	4,318	0,039	0,305
	AG	3,52	1,12			
	GG	4,15	1,25			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	4,07	1,21	2,836	0,062	0,529
	VL	4,31	1,32			
	LL	3,62	1,08			
	VV	4,07	1,21	0,003	0,956	0,572
	VL/LL	4,08	1,28			
	LL	3,62	1,08			
	VL/VV	4,17	1,26	4,522	0,035	0,269
Антитромбин III, %						
4G/5G (PAI-1), rs1799889	4-4	105,62	15,48	3,769	0,027	0,205
	4-5	97,89	11,44			
	5-5	96,81	12,52			
	4-4	105,62	15,48	7,549	0,007	0,072
	4-5/5-5	97,62	11,61			
	5-5	96,81	12,52			
	4-4/4-5	101,23	13,79	1,247	0,267	0,328

Table 2.
Findings of the analysis
for association between
the results of laboratory
and molecular genetic
studies

Polymorphism (gene), rs	Genotype	Mean value	Standard deviation	Value F	p (for F)	p (Levene test)
Thrombin time, sec						
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	21.20	6.04	2.141	0.124	0.799
	VL	18.08	6.73			
	LL	18.54	6.08			
	VV	21.20	6.04	4.276	0.042	0.661
	VL/LL	18.23	6.48			
	LL	18.54	6.08	0.313	0.577	0.810
	VL/VV	19.55	6.56			
Fibrinogen, g/L						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	4.318	0.039	0.305
	AG	3.52	1.12			
	GG	4.15	1.25			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	4.07	1.21	2.836	0.062	0.529
	VL	4.31	1.32			
	LL	3.62	1.08			
	VV	4.07	1.21	0.003	0.956	0.572
	VL/LL	4.08	1.28			
	LL	3.62	1.08			
	VL/VV	4.17	1.26	4.522	0.035	0.269
Antithrombin III, %						
4G/5G (PAI-1), rs1799889	4-4	105.62	15.48	3.769	0.027	0.205
	4-5	97.89	11.44			
	5-5	96.81	12.52			
	4-4	105.62	15.48	7.549	0.007	0.072
	4-5/5-5	97.62	11.61			
	5-5	96.81	12.52			
		4-4/4-5	101.23	13.79	1.247	0.267

Полиморфизм (ген), rs	Генотип	Среднее знач.	Стандарт. отклонение	Знач. F	p (для F)	p (тест Левена)
Фракция выброса ЛЖ в М-режиме, %						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	52,79	8,68	3,420	0,035	0,599
	CT	50,35	8,08			
	TT	55,07	8,46			
	CC	52,79	8,68	0,565	0,453	0,700
	CT/TT	51,65	8,42			
	TT	55,07	8,46	4,392	0,038	0,525
	CC/CT	51,32	8,38			
g.10364T>C (F11), rs2036914	CC	54,12	8,56	2,879	0,059	0,449
	CT	50,40	7,84			
	TT	52,42	9,43			
	CC	54,12	8,56	4,650	0,033	0,746
	CT/TT	50,95	8,30			
	TT	52,42	9,43			
	CC/CT	51,93	8,31	0,071	0,791	0,339
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м²						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	5,835	0,017	0,522
	AG	102,12	25,07			
	GG	121,96	30,39			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	129,54	33,12	7,034	0,001	0,149
	VL	113,79	26,49			
	LL	105,13	21,11			
	VV	129,54	33,12	12,721	0,001	0,086
	VL/LL	110,95	25,03			
	LL	105,13	21,11			
	VL/VV	122,66	31,26	6,280	0,014	0,208
Индекс локальной сократимости ЛЖ						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	1,53	0,39	3,346	0,038	0,571
	CT	1,68	0,41			
	TT	1,48	0,34			
	CC	1,53	0,39	1,597	0,208	0,755
	CT/TT	1,62	0,40			
	TT	1,48	0,34	2,772	0,098	0,324
	CC/CT	1,62	0,41			
Относительная толщина стенки ЛЖ						
g.10034C>T (FGG), rs2066865	CC	0,437	0,069	2,540	0,083	0,186
	CT	0,410	0,061			
	TT	0,424	0,040			
	CC	0,437	0,069	4,784	0,030	0,094
	CT/TT	0,412	0,059			
	TT	0,424	0,040			
	CC/CT	0,426	0,067	0,004	0,947	0,275

Таблица 3. Результаты ассоциативного анализа между результатами оценки функциональных показателей миокарда и молекулярно-генетического тестирования пациентов с ИМ

Polymorphism (gene), rs	Genotype	Mean value	Standard deviation	Value F	p (for F)	p (Levene test)
LVEF in M-mode, %						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	52.79	8.68	3.420	0.035	0.599
	CT	50.35	8.08			
	TT	55.07	8.46			
	CC	52.79	8.68	0.565	0.453	0.700
	CT/TT	51.65	8.42			
	TT	55.07	8.46			
	CC/CT	51.32	8.38			
g.10364T>C (F11), rs2036914	CC	54.12	8.56	2.879	0.059	0.449
	CT	50.40	7.84			
	TT	52.42	9.43			
	CC	54.12	8.56	4.650	0.033	0.746
	CT/TT	50.95	8.30			
	TT	52.42	9.43			
	CC/CT	51.93	8.31			

Table 3. Findings of the analysis for association between the results of myocardial function parameters and molecular genetic tests in patients with MI

Polymorphism (gene), rs	Genotype	Mean value	Standard deviation	Value F	p (for F)	p (Levene test)
Myocardium mass index for LV, g/m ²						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	5.835	0.017	0.522
	AG	102.12	25.07			
	GG	121.96	30.39			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	129.54	33.12	7.034	0.001	0.149
	VL	113.79	26.49			
	LL	105.13	21.11			
	VV	129.54	33.12	12.721	0.001	0.086
	VL/LL	110.95	25.03			
	LL	105.13	21.11			
	VL/VV	122.66	31.26	6.280	0.014	0.208
LV wall motion score index						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	1.53	0.39	3.346	0.038	0.571
	CT	1.68	0.41			
	TT	1.48	0.34			
	CC	1.53	0.39	1.597	0.208	0.755
	CT/TT	1.62	0.40			
	TT	1.48	0.34			
	CC/CT	1.62	0.41	2.772	0.098	0.324
LV relative wall thickness						
g.10034C>T (FGG), rs2066865	CC	0.437	0.069	2.540	0.083	0.186
	CT	0.410	0.061			
	TT	0.424	0.040			
	CC	0.437	0.069	4.784	0.030	0.094
	CT/TT	0.412	0.059			
	TT	0.424	0.040			
	CC/CT	0.426	0.067	0.004	0.947	0.275

в М-режиме оказалось выше в среднем на 3,17%, чем среди пациентов с альтернативными генотипами СТ/ТТ. Экспрессия гена *F11* приводит к образованию фактора XI, который задействован в механизмах коагуляции и приводит к образованию сгустков крови при повреждении сосудов. Аллели Т и С полиморфизмов g.25264C>T и g.10364T>C соответственно ассоциированы с повышенным риском венозного тромбоза [20–24].

Наличие минорного аллеля А по полиморфизму c.1691G>A (*F5*) индекс массы миокарда ЛЖ был ниже, чем у пациентов с генотипом GG – 102,12 г/м² и 121,96 г/м² соответственно. Для полиморфизма p.V34L (*F13*) была характерна зависимость – значение индекса массы миокарда ЛЖ возрастало, в зависимости от генотипа, в ряду LL >> LV >> VV, и составило 105,13 г/м², 113,79 г/м² и 129,54 г/м² соответственно (рисунок 1). Дополнительный корреляционный анализ между значениями индекса массы тела (ИМТ) и индексом массы миокарда ЛЖ не выявил статистически значимых ассоциаций, т.е. выявленные различия не обусловлены напрямую различиями весом и ростом пациентов.

Среди пациентов с ИМ по полиморфизму g.25264C>T (*F11*) значение индекса локальной сократимости ЛЖ оказалось равным 1,53, 1,68 и 1,48 для генотипов CC, CT и TT соот-

ветственно. Таким образом, наибольшее значение индекса локальной сократимости ЛЖ было характерно для пациентов с гетерозиготным генотипом.

Также выявлены статистически значимые различия в зависимости от генотипа по полиморфизму g.10034C>T (*FGG*) и относительной толщины стенки ЛЖ. Среди пациентов с генотипом CC значение относительной толщины стенки ЛЖ оказалось выше в среднем на 0,025, чем среди пациентов с альтернативными генотипами СТ/ТТ. Увеличение толщины стенки и массы ЛЖ приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая, в свою очередь, может привести к сердечной недостаточности и нарушениям сердечного ритма. Продукт экспрессии гена *FGG* принимает участие в превращении гамма цепи фибриногена в его субъединицу. Как правило, мутационные изменения нуклеотидной последовательности гена *FGG* приводят к формированию короткого транскрипта, что делает белок низкофункциональным и приводит к развитию афибриногенемии. Показано, что наличие аллеля Т по полиморфизму g.10034C>T (rs2066865) является фактором риска развития ССЗ [25]. Тромбин-индуцированное превращение фибриногена в фибрин играет важную роль в гемостазе и приводит к стабилизации тромбов.

Повышенные уровни фибриногена в плазме связаны как с повышенной вязкостью плазмы, так и с агрегацией тромбоцитов, что оказывает значимое влияние на риск венозной тромбоэмболии и развитие ССЗ [24, 26–30].

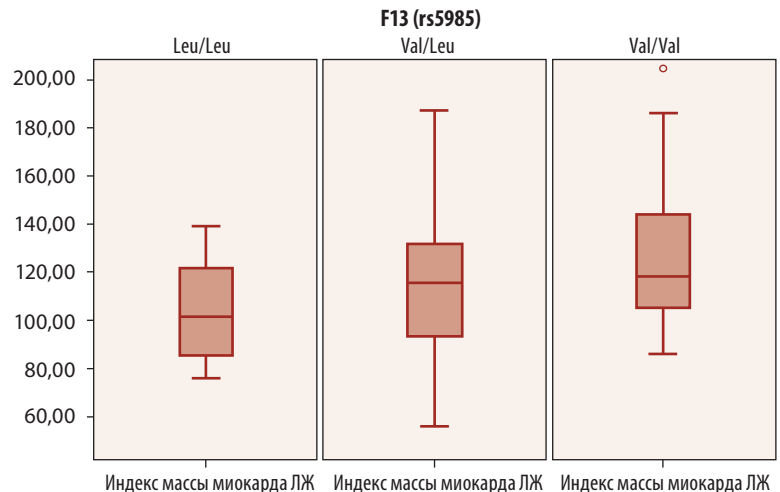
Других значимых ассоциаций между сравниваемыми переменными не выявлено.

В целом, выявленные ассоциации не должны рассматриваться только как факт наличия статистически значимых различий. Полученные данные могут быть использованы при разработке прогностических шкал развития ИМ и неблагоприятных последствий. Например, в полногеномном ассоциативном исследовании Tomasoni et al. (2023), посвященном анализу извилистости сосудов сетчатки глаза, были идентифицированы многочисленные новые локусы, задействованные в генных сетях, связанных с кардиометаболическими заболеваниями [31]. Данный пример еще раз доказывает, что только совокупный анализ всей доступной информации, включая как генетическую компоненту (полиморфизм и метилирование ДНК, экспрессия генов), так и результаты динамического наблюдения пациента в стационаре, способен корректно оценить риски возникновения ИМ и неблагоприятного течения заболевания.

Заключение

В процессе проведенного нами исследования дана оценка взаимосвязи полиморфных вариантов: p.Thr312Ala (FGA), g.10034C>T (FGG), g.20210G>A (F2), c.1691G>A (F5), g.25264C>T (F11), g.10364T>C (F11), p.Val34Leu (F13), 4G/5G (PAI-1) и g.55536595G>A (GP6), – с результатами клинично-инструментальных и лабораторных исследований среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Показано, что для пациентов с ИМ имеются статистически значимые ассоциации между генотипом по полиморфным вариантам гена *F11* и значениями фракции выброса ЛЖ в М-режиме, а также индексом локальной сократимости ЛЖ; между полиморфизмом p.Val34Leu (F13) и значениями тромбино-



вого времени, уровнем фибриногена и индексом массы миокарда ЛЖ; между генотипом по c.1691G>A (F5) и уровнем фибриногена и индексом массы миокарда ЛЖ. Со значениями уровня антитромбина III оказался связан генотип по 4G/5G (PAI-1), а для относительной толщины стенки ЛЖ была показана взаимосвязь с g.10034C>T (FGG).

В дальнейших исследованиях полученные результаты позволяют оценить значимость результатов лабораторных показателей в контексте моделирования генетико-клинического риска развития осложнений, возникших при ИМ.

Источник финансирования: выполнено согласно задания 6.2 «Определение генетического риска заболеваний тромбогенного характера» научно-технической программы Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства»

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Рисунок 1. Зависимость между индексом массы миокарда ЛЖ и генотипом по полиморфизму p.V34L (F13)

Figure 1. Relationship between LV myocardium mass index and genotype for the p.V34L (F13) polymorphism

REFERENCES

- Pavlova O., Patseyev A., Stelmashok V. *Country report Belarus – February 2017*. 2017, 11 s.
- Hartiala J.A., Han Y., Jia Q., Hilser J.R., Huang P., Gukasyan J., Schwartzman W.S., Cai Z., Biswas S., Trégouët D.A., Smith N.L. [et al.] Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur. Heart J*, 2021, vol. 42, no. 9, pp. 919–933. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1040.
- Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y., Karjalainen J., Kurki M., Koshida S., Narita A., Konuma T., Yamamoto K., Akiyama M., Ishigaki K., Suzuki A. [et al.] A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat. Genet.*, 2021, vol. 53, no. 10, pp. 1415–1424. doi: 10.1038/s41588-021-00931-x.
- Dönertaş H.M., Fabian D.K., Valenzuela M.F., Partridge L., Thornton J.M. Common genetic associations between age-related diseases. *Nat. Aging*, 2021, vol. 1, no. 4, pp. 400–412. doi: 10.1038/s43587-021-00051-5.
- Sedlyar N.G., Gonchar A.L., Ameljanovich M.D., Mosset I.B. Rol' geneticheskikh faktorov v predispozitsionnosti k nevynashivaniyu beremennosti [Role of genetic factors in predisposition to pregnancy loss]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2016, vol. 20, pp. 87–95. (in Russian).
- Sedlyar N.G., Mosse I.B., Kundas L.A., Gonchar A.L., Amel'yanovich M.D. Ocenka riska nevynashiva niya beremennosti na osnove molekulyarno-geneticheskogo analiza [Assessment of a miscarriage risk based on the molecular genetic analysis]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2020, vol. 28, pp. 91–103. (in Russian).
- Mosse I.B., Zotova O.V., Koroleva T.S., Nikolaeva N.V., Gonchar A.L. Rol' geneticheskogo polimorfizma v razvitiy infarkta miokarda sredi muzhchin iz Respubliki Belarus' [The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belarus]. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti*, 2021, no. 1, pp. 102–112. (in Russian).
- Elbaz A., Poirier O., Canaple S., Chédru F., Cambien F., Amarencu P. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. *Blood*, 2000, vol. 95, no. 2, pp. 586–591.
- Mannila M.N., Eriksson P., Ericsson C.G., Hamsten A., Silveira A. Epistatic and pleiotropic effects of polymorphisms in the fibrinogen and coagulation factor XIII genes on plasma fibrinogen concentration, fibrin gel structure and risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 2006, vol. 95, no. 3, pp.420–427. doi: 10.1160/TH05-11-0777.

10. Wells P.S., Anderson J.L., Scarvelis D.K., Doucette S.P., Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2006, vol. 164, no. 2, pp. 101-109. doi: 10.1093/aje/kwj179.
11. Dull K., Fazekas F., Tórocsik D. Factor XIII-A in Diseases: Role Beyond Blood Coagulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, vol. 22, no. 3, pp. 1459. doi: 10.3390/ijms22031459.
12. Ambroziak M., Kuryłowicz A., Budaj A. Increased coagulation factor XIII activity but not genetic variants of coagulation factors is associated with myocardial infarction in young patients. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2019, vol. 48, no. 3, pp. 519-527. doi: 10.1007/s11239-019-01856-3.
13. Mannila M.N., Eriksson P., Leander K., Wiman B., de Faire U., Hamsten A., Silveira A. The association between fibrinogen haplotypes and myocardial infarction in men is partly mediated through pleiotropic effects on the serum IL-6 concentration. *J. Intern. Med.* 2007, vol. 261, no. 2, pp. 138-147. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01749.x.
14. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1998, vol. 12, no. 6, pp.1141-1166. doi: 10.1016/j.dl.2009.03.002.
15. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann. Intern. Med.* 2004, vol. 140, no. 5, pp. 330-337. doi: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00008.
16. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch. Neurol.* 2004, vol. 61, no. 11, pp. 1652-1661. doi: 10.1001/archneur.61.11.1652.
17. Bentley P., Peck G., Smeeth L., Whittaker J., Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. e9136. doi: 10.1371/journal.pone.0009136.
18. Zee R.Y.L., Bubes V., Shrivastava S., Ridker P.M., Glynn R.J. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin. Chim. Acta*, 2009, vol. 402, no. 1-2, pp. 189-192. doi: 10.1016/j.cca.2009.01.011.
19. Lynch A.I., Eckfeldt J.H., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leidecker-Foster C., Arnett D.K. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, vol. 22, no. 5, pp. 355-366. doi: 10.1097/fpc.0b013e3283516ff8.
20. Li Y., Bezemer I.D., Rowland C.M., Tong C.H., Arellano A.R., Catanese J.J., Devlin J.J., Reitsma P.H., Bare L.A., Rosendaal F.R. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *J. Thromb. Haemost.* 2009, vol. 7, no. 11, pp. 1802-1808. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x.
21. Reiner A.P., Lange L.A., Smith N.L., Zakai N.A., Cushman M., Folsom A.R. Common hemostasis and inflammation gene variants and venous thrombosis in older adults from the Cardiovascular Health Study. *J. Thromb. Haemost.* 2009, vol. 7, no. 9, pp. 1499-1505. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03522.x.
22. ElGalaly T.C., Severinsen M.T., Overvad K., Steffensen R., Vistisen A.K., Tjønneland A., Kristensen S.R. Single nucleotide polymorphisms and the risk of venous thrombosis: results from a Danish case-cohort study. *Br. J. Haematol.* 2013, vol. 160, no. 6, pp. 838-841. doi: 10.1111/bjh.12132.
23. Delluc A., Gourhant L., Lacut K., Mercier B., Audrezet M.P., Nowak E., Oger E., Leroyer C., Mottier D., Le Gal G., Couturaud F. Association of common genetic variations and idiopathic venous thromboembolism. Results from EDITH, a hospital-based case-control study. *Thromb. Haemost.* 2010, vol. 103, no. 6, pp. 1161-1169. doi: 10.1160/TH09-07-0430.
24. Rovite V., Maurins U., Megnis K., Vaivade I., Pečulis R., Rits J., Prave S., Klovins J. Association of F11 polymorphism rs2289252 with deep vein thrombosis and related phenotypes in population of Latvia. *Thromb. Res.* 2014, vol. 134, no. 3, pp. 659-663. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.011.
25. Theodoraki E.V., Nikopentis T., Suhoorutsenko J., Peppes V., Fili P., Kolovou G., Pampikos V., Richter D., Zakopoulos N., Krjatskov K., Metspalu A., Dedoussis G.V. Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study. *BMC Med. Genet.* 2010, vol. 11, doi: 10.1186/1471-2350-11-28.
26. de Willige S.U., de Visser M.C., Houwing-Duistermaat J.J., Rosendaal F.R., Vos H.L., Bertina R.M. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk for deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma' levels. *Blood*. 2005, vol. 106, no. 13, pp. 4176-4183. doi: 10.1182/blood-2005-05-2180.
27. Grünbacher G., Weger W., Marx-Neuhold E., Pilger E., Köppl H., Wascher T., März W., Renner W. The fibrinogen gamma (FGG) 10034C>T polymorphism is associated with venous thrombosis. *Thromb. Res.* 2007, vol. 121, no. 1, pp. 33-36. doi: 10.1016/j.thromres.2007.03.007.
28. Horvei L.D., Brækkan S.K., Smith E.N., Solomon T., Hindberg K., Frazer K.A., Rosendaal F.R., Hansen J.B. Joint effects of prothrombotic genotypes and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J. Thromb. Haemost.* 2018, vol. 16, no. 1, pp.83-89. doi: 10.1111/jth.13892.3.
29. Rinde L.B., Morelli V.M., Småbrekke B., Mathiesen E.B., Løchen M.L., Njølstad I., Wilsgaard T., Smith E., Rosendaal F.R., Frazer K.A., Brækkan S.K., Hansen J.B. Effect of prothrombotic genotypes on the risk of venous thromboembolism in patients with and without ischemic stroke. The Tromsø Study. *J. Thromb. Haemost.* 2019, vol. 17, no. 5, pp. 749-758. doi: 10.1111/jth.14410.
30. Sejrur J.K., Morelli V.M., Løchen M.L., Njølstad I., Mathiesen E.B., Wilsgaard T., Hansen J.B., Brækkan S.K. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020, vol. 4, no. 2, pp. 247-254. doi: 10.1002/rth2.12306.
31. Tomasoni M., Beyeler M.J., Vela S.O., Mounier N., Porcu E., Corre T., Krefl D., Button A.L., Abouzeid H., Lazaros K., Bochud M., Schlingemann R., Bergin C., Bergmann S. Genome-wide Association Studies of Retinal Vessel Tortuosity Identify Numerous Novel Loci Revealing Genes and Pathways Associated With Ocular and Cardiometabolic Diseases. *Ophthalmol. Sci.* 2023, vol. 3, no. 3, pp. 100288. doi: 10.1016/j.xops.2023.100288.

Поступила 15.08.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1937>

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Г.Э. Кордзахия^{1,2}ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск¹УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко», г. Минск²

kordza@inbox.ru

УДК 616.13-004.6:616.132.2/5-004.6

Ключевые слова: генерализованный атеросклероз, стеноз сонных артерий, перемежающаяся хромота, одномоментные операции.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Г.Э. Кордзахия. Стратегия лечения пациентов с сочетанным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1937–1944.

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей.

Материалы и методы. В рамках исследования был проведен проспективный анализ 140 пациентов с указанным сочетанным поражением. Пациенты были случайным образом разделены на две группы. В первой группе хирургическое вмешательство проводилось по разработанному алгоритму (этапные и одномоментные вмешательства), во второй группе по стандартной методике (только этапные вмешательства).

Результаты. За период двухлетнего наблюдения поздняя послеоперационная летальность составила: в группе 1 – 5,2%; в груп-

пе 2 – 9,4%, за период пятилетнего наблюдения в группе 1 – 10,5%, в группе 2 – 18,8%. При этом общая летальность за 2 года составила 7,1%, за 5 лет – 14,2%.

Заключение. При правильно подобранных показаниях и полноценной предоперационной подготовке одномоментные операции могут быть выполнены с хорошими результатами. У пациентов с сочетанным гемодинамически значимым поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей установлена роль коронарографии для предупреждения развития сердечно-сосудистых событий. Предложен алгоритм диагностики и выбора последовательности оперативного вмешательства на сонных артериях и артериях нижних конечностей.

STRATEGY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMPOUND ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF CAROTID AND LOWER EXTREMITY ARTERIES

George E. Kordzakhia^{1,2}Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus¹4th City Clinical Hospital named after M. Saŭčanka, Minsk, Republic of Belarus²

Key words: generalized atherosclerosis, carotid arteries stenosis, intermittent claudication, one-stage operations.

FOR REFERENCES. George E. Kordzakhia. Strategy for the treatment of patients with compound atherosclerotic lesions of carotid and lower extremity arteries. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1937–1944.

Objective – to improve the results of surgical treatment of patients with combined lesions of carotid arteries and lower extremity arteries.

Materials and Methods. It was performed the prospective analysis of 220 patients with combined atherosclerotic lesions of carotid and lower extremity arteries. The patients were divided into two groups by random sampling. In the first group surgical intervention was carried out according to proposed algorithm, in the second group – according to standard technique.

Results. Over a two-year observation period, the late postoperative mortality was as follows: in group 1 – 5.2%, in group 2 – 9.4%. Over a five-year

observation period, in group 1 – 10.5%, in group 2 – 18.8%. The overall mortality over 2 years was 7.1%. Over 5 years – 14.2%.

Conclusion. When appropriately indicated and with thorough preoperative preparation, single-stage surgeries can be performed with good results. The role of coronary angiography has been established in preventing the development of cardiovascular events. An algorithm for diagnosis and the selection of the sequence of surgical interventions on the carotid arteries and arteries of the lower extremities has been proposed.

Введение

Лечение пациентов с генерализованным атеросклерозом остается одной из сложнейших проблем современной сосудистой хирургии. Ведущие клиницисты мира достигли консенсусов в формулировке стандартов хирургической тактики у пациентов с изолированными атеросклеротическими поражениями сонных артерий и артерий нижних конечностей (Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease, 2023; Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia, 2019) [1, 2]. Однако еще нет окончательных рекомендаций, подтвержденных рандомизированными мультицентровыми исследованиями, по тактике и этапности хирургического лечения пациентов с одновременным поражением нескольких артериальных бассейнов [3].

При таких сочетанных поражениях выполнение реконструктивной операции на артериях нижних конечностей первым этапом (РОАНК) сопряжено с высоким риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), частота которых достигает 15,8% [4]. Выполнение же первым этапом реваскуляризации каротидного бассейна, отсрочив РОАНК на некоторое время, может повлечь за собой нарастание необратимой ишемии нижних конечностей [5]. Одной из задач лечебной тактики при сочетанных атеросклеротических поражениях является снижение до минимума осложнений при выполнении хирургических вмешательств на разных артериальных бассейнах [6].

Изучение современной литературы по вопросам тактики лечения сочетанных атеросклеротических поражений сонных артерий и артерий нижних конечностей позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на достигнутые успехи, до сегодняшнего дня многие вопросы остаются открытыми. Существуют вопросы, требующие более подробного освещения и систематизации вариантов клинического течения сочетанных атеросклеротических поражений, а также уточнения этапности выполнения хирургических вмешательств. Проблема решения вопроса хирургической тактики у данной категории пациентов определила актуальность работы и стала основой для проведения данного исследования.

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

В 2017–2022 годах в отделении сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» было

проведено лечение 140 пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей. Критериями включения в исследование являлись: генерализованный атеросклероз с сочетанным гемодинамически значимым поражением артерий нижних конечностей и сонных артерий (стеноз > 70%, линейная скорость кровотока (ЛСК) > 200 см/с); возраст старше 40 лет; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей 2б-3 стадии по классификации Покровского. Симптомными пациентами считались пациенты, которые в течение ближайших 6 месяцев перенесли ОНМК или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Критериями исключения являлись: изолированное поражение одного артериального бассейна; двухсторонняя окклюзия сонных артерий; пациенты с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\geq 0,9$; ишемическая болезнь сердца (ИБС), требующая хирургического вмешательства – аорто-коронарного или маммаро-коронарного шунтирования (АКШ, МКШ), терминальная почечная недостаточность. У всех пациентов этиопатогенетическим фактором поражения артерий являлся атеросклероз.

Статистический анализ полученных данных производили на персональном компьютере при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США, лицензия №AXXR012E839529FA). Оценка нормальности распределения признаков производилась при помощи метода Шапиро-Уилка. Методом Каплана-Майера произведена оценка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Анализ статистической значимости межгрупповых различий количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, определяли с помощью U-теста Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. Результаты считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Всем пациентам при поступлении в стационар выполнялись клинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Для проведения предварительного медицинского исследования были выполнены следующие процедуры: сбор анамнеза, включая информацию о предыдущих операциях на различных артериальных системах; выявление клинических признаков и симптомов общего атеросклеротического поражения; проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) и магистральных артерий нижних конечностей (МАНК) с оценкой показателей ЛСК и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); эхокардиография (ЭхоКГ); ангиография артерий нижних конечностей; по необходимости – компьютерная ангиография БЦА; проведение лабораторных анализов; клиническая оценка БЦА и нижних конечностей по классификации А.В. Покровского;

проведение электрокардиограммы (ЭКГ), радиоизотопная диагностика почек, фиброгастроудноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Врачи-специалисты отделения функциональной диагностики сосудистой патологии проводили первичное ультразвуковое исследование (с использованием режима В, цветовой и спектральной доплерографии) в различных плоскостях до принятия решения о методе лечения. Результаты исследований регистрировались в медицинской документации в соответствии с протоколами ультразвукового исследования БЦА, МАНК и ЭхоКГ, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Учитывая значимое атеросклеротическое поражение двух артериальных бассейнов (БЦА и МАНК) и высокую вероятность такого поражения и в бассейне коронарного русла, у всех 140 пациентов была выполнена коронарография. У 42 пациентов были обнаружены значимые нарушения гемодинамики коронарных артерий, которым впоследствии было выполнено стентирование коронарных артерий в качестве первого этапа лечения. Целесообразность выполнения коронарографии для данной категории пациентов нами изложена в ретроспективном исследовании и опубли-

кована в журнале «ВЕСТНИК ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА» Том: 20 Номер: 1 Год: 2021 Страницы: 62-71 10.22263/2312-4156.2021.1.62.

Пациенты путем рандомизации методом случайных чисел были разделены на две группы (1 и 2). Первую группу составили 76 пациентов, которым выполнялись обследования и хирургические вмешательства согласно разработанному алгоритму. Мужчин было 66, женщин 8. Средний возраст составил 67 лет. Длительность заболевания составила 5,6 лет. Курящих (в настоящее время или бросивших курить менее 12 месяцев назад) было 95%. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31 кг/м². При этом уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), как наиболее атерогенной фракции, был равен 3,8 ммоль/л. Среднее значение ЛПИ составило 0,56. Средний процент стеноза внутренней сонной артерии был равен 78%, с ускорением до 298 см/с. Из сопутствующей патологии сахарный диабет (СД) выявлен у 11% пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП)-3%, фибрилляция предсердий (ФП)-13%, ИБС-100%, артериальная гипертензия (АГ)-100%, ТИА-23%, инфаркт миокарда (ИМ)-17%, перенесенный инфаркт головного мозга (ИГМ)-18% (табл. 1, 2).

Параметры	1 группа (n = 76)	2 группа (n = 64)	P
Средний возраст (лет)	67	65	0,956
Мужчины	66	58	0,785
Женщины	8	6	0,893
Средняя длительность заболевания (лет)	5,6	6,3	0,984
Курение %	95%	90%	0,916
Индекс массы тела, кг/м ²	31	28	0,899
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,8	4,3	0,911
Лодыжечно-плечевой индекс	0,56	0,62	0,897
Средний стеноз сонных артерий, %	78	80	0,877
Линейная скорость кровотока, см/с	298	342	0,745

Примечание: по всем признакам группы статистически не различались, p > 0,05.

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов

Parameter	1 group (n = 76)	2 group (n = 64)	P
Average Age (years)	67	65	0,956
Men	66	58	0,785
Women	8	6	0,893
Average Disease Duration (years)	5,6	6,3	0,984
Smoking (%)	95%	90%	0,916
Body Mass Index (kg/m ²)	31	28	0,899
Low-Density Lipoproteins (mmol/L)	3,8	4,3	0,911
Ankle-Brachial Index	0,56	0,62	0,897
Average Carotid Artery Stenosis (%)	78	80	0,877
Linear Blood Flow Velocity (cm/s)	298	342	0,745

Note: all the characteristics of the groups did not show statistical differences, p > 0,05.

Table 1.
Clinical Characteristics of Patients

Сопутствующая патология	1 группа (76)	2 группа (64)	P
Ишемическая болезнь сердца, %	100	100	-
Артериальная гипертензия, %	100	100	-
Инфаркт миокарда, %	17	23	0,987
Фибрилляция предсердий, %	13	15	0,968

Таблица 2.
Сопутствующая патология пациентов с генерализованным атеросклерозом

Окончание табл. 2

Сопутствующая патология	1 группа (76)	2 группа (64)	P
Транзиторная ишемическая атака, %	23	16	0,823
Перенесенный инфаркт головного мозга, %	18	21	0,815
Сахарный диабет 2 типа, %	11	13	0,979
Хроническая болезнь почек, %	3	4	0,996

Примечание: по всем признакам группы статистически не различались, $p > 0,05$.

Table 2.
Comorbidities in Patients
with Generalized
Atherosclerosis

Comorbidity	1 group (76)	2 group (64)	P
Coronary Heart Disease (%)	100	100	–
Arterial Hypertension (%)	100	100	–
Myocardial Infarction (%)	17	23	0,987
Atrial Fibrillation (%)	13	15	0,968
Transient Ischemic Attack (%)	23	16	0,823
Prior Stroke (%)	18	21	0,815
Diabetes mellitus (%)	11	13	0,979
Chronic Kidney Disease (%)	3	4	0,996

Note: all the characteristics of the groups did not show statistical differences, $p > 0,05$.

Во вторую группу вошли 64 пациента, которым выполнялись только этапные хирургические вмешательства, при этом первым этапом выполнялась хирургическая коррекция в артериальном бассейне с преобладающей симптоматикой (рисунок 1).

Мужчин было 8, женщин 6. Средний возраст составил 65 лет. Длительность заболевания составила 6,3 лет. Курящих (в настоящее время или бросивших курить менее 12 месяцев назад) было 90%. Средний индекс массы тела составил 28 кг/м². Уровень ЛПНП был

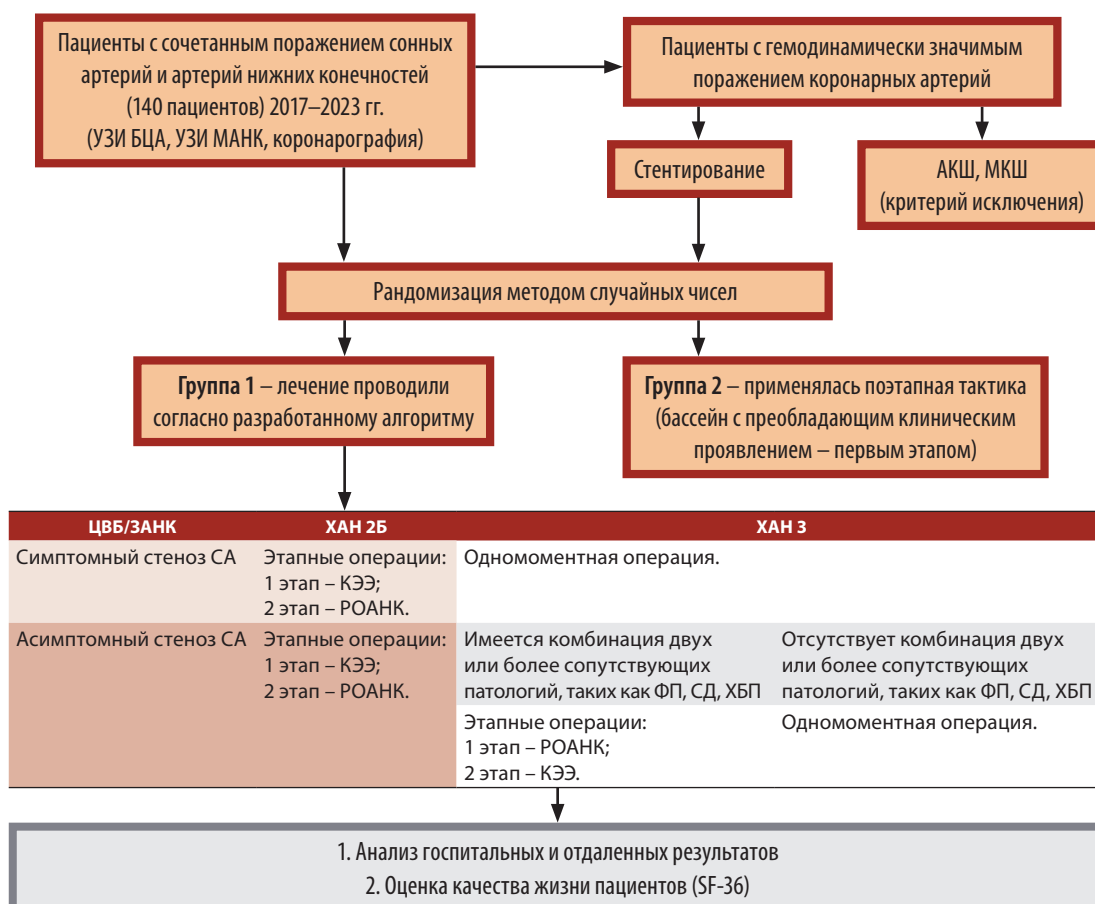
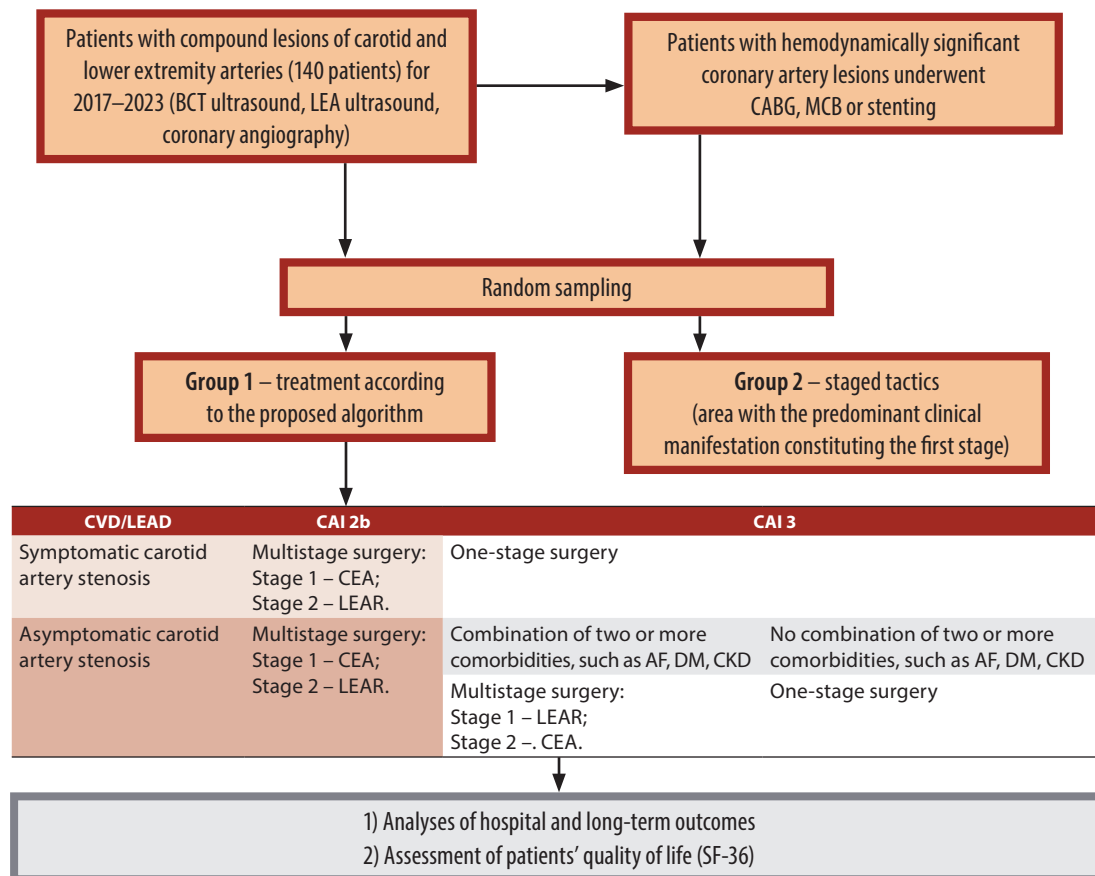


Рисунок 1.
Дизайн исследования

Примечание: УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахицефальных артерий, УЗИ МАНК – ультразвуковое исследование магистральных артерий нижних конечностей, АКШ – аортокоронарное шунтирование, МКШ – маммарокоронарное шунтирование, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей, ХАН – хроническая артериальная недостаточность, СА – сонные артерии; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; РОАНК – реконструктивные операции на артериях нижних конечностей; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.



Note: BCT, brachiocephalic trunk; LEA, lower extremity arteries; CABG, coronary artery bypass grafting; MCB, mammary coronary bypass; CVD, cerebrovascular disease; LEAD, lower limb arterial disease; CAI, chronic arterial insufficiency; CEA, carotid endarterectomy; LEAR, lower extremity arterial reconstruction; AF, atrial fibrillation; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease.

Figure 1.
Study design

равен 4,3 ммоль/л. Среднее значение ЛПП составило 0,62. Средний процент стеноза внутренней сонной артерии был равен 80%, с ускорением до 342 см/с. Из сопутствующей патологии сахарный диабет выявлен у 13% пациентов, ХБП-3%, ФП-15%, ИБС-100%, АГ-100%, ТИА-16%, ИМ-23%, перенесенный ИГМ-21% (табл. 1, 2).

Интервал ожидания между этапами операций для каждой группы максимально составил не более 6 месяцев. Послеоперационный результат оценивался в разрезе неврологических осложнений (ОНМК); неблагоприятных клинических исходов с конечностью (ампутация и/или тромбоз, потребовавший повторного вмешательства); общих неблагоприятных исходов (инфаркт миокарда, смерть). Оценивались результаты вмешательства – до 30 суток, 6 месяцев, 1 года, 2-х, 3-х, 4-х, 5 лет.

Результаты

Проспективно в отдаленном периоде наблюдения в нашем исследовании отслежено состояние 139 пациентов из 140 (1 летальный исход в ближайшем послеопера-

ционном периоде). В группе 1 в отдаленном периоде мы наблюдали 76 (100%) пациентов, в группе 2 – 63 (98,4%). Методом Каплана Майера произведена оценка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ОНМК, инфаркт миокарда, смерть. Отмечается расхождение линии тренда через 3 года, и имеется тенденция к более благоприятному течению (улучшение выживаемости, свобода от сердечно-сосудистых событий) в послеоперационном периоде в группе, где использовался алгоритм (рисунок 2). Послеоперационный результат также оценивался в разрезе неблагоприятных клинических исходов с конечностью (ампутация и/или тромбоз, потребовавший повторного вмешательства). Отмечается расхождение линии тренда через 2 года, и имеется тенденция к более благоприятному течению в послеоперационном периоде в группе, где использовался алгоритм (рисунок 3).

Наибольшее число неблагоприятных исходов в раннем послеоперационном периоде отмечено в группе 2. Наименьшее число осложнений было отмечено в группе 1. Госпитальная летальность отмечена в группе 2 и составила 1,6%. За период двухлетнего

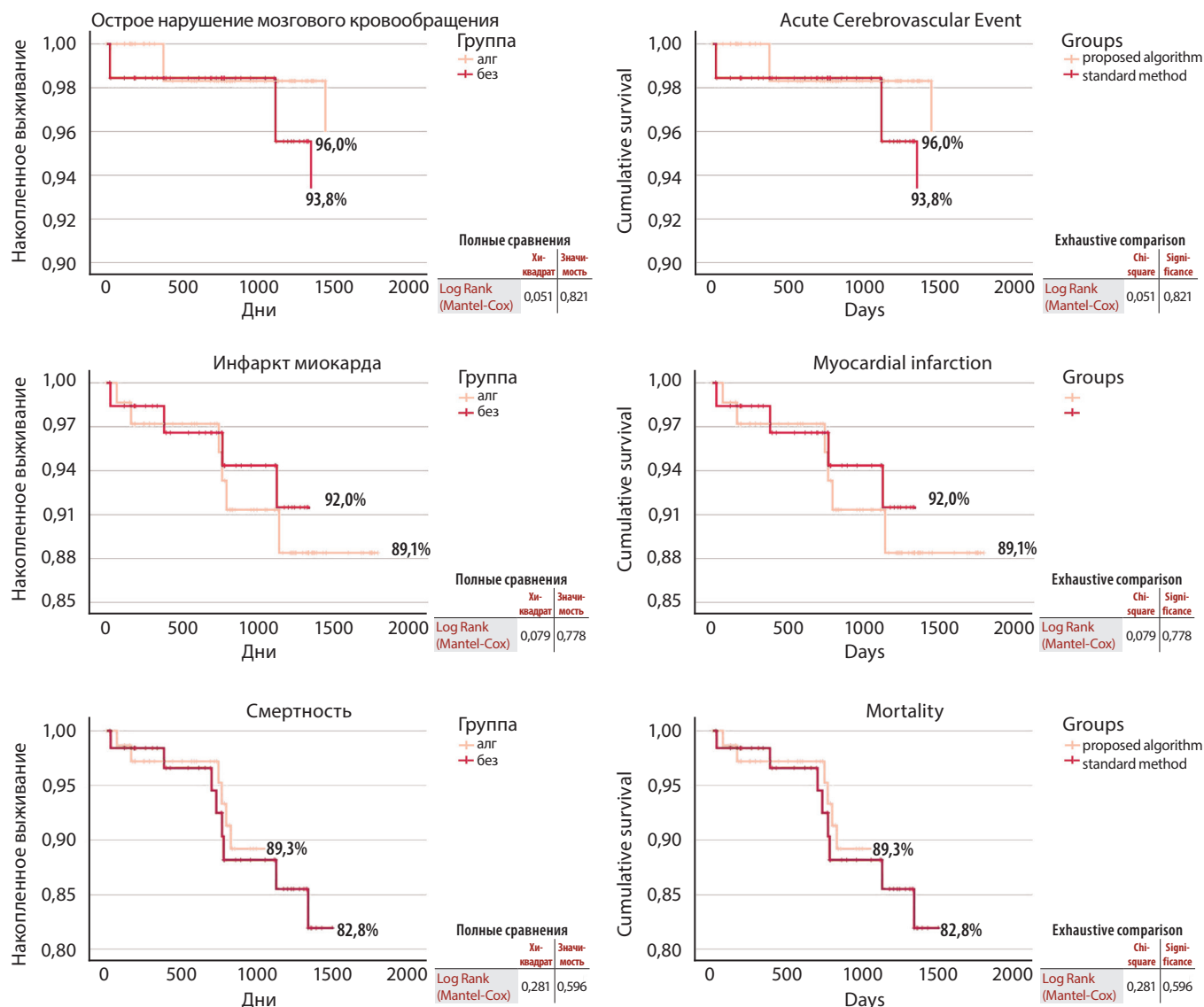


Рисунок 2. Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Figure 2. Major adverse cardiovascular events

наблюдения поздняя послеоперационная летальность составила: в группе 1 – 5,2%; в группе 2 – 9,4%, за период пятилетнего наблюдения в группе 1 – 10,5%, в группе 2 – 18,8%. При этом общая летальность за 2 года составила 7,1%, за 5 лет – 14,2% (рисунок 4).

Исходя из результатов исследования нами установлено следующее: при наличии у пациента гемодинамически значимого стеноза сонных артерий (более 70%), облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) стадии хронической артериальной недостаточности (ХАН) 2Б выполняются этапные операции. Первым этапом каротидная эндартерэктомия (КЭЭ), вторым этапом реконструктивные операции на артериях нижних конечностей (РОАНК); при наличии у пациента стеноза сонных ар-

терий (более 70%), ОААНК стадии ХАН 3 (боли в покое) выполняются одномоментные операции (КЭЭ+РОАНК); при наличии у пациента асимптомного стеноза сонных артерий (более 70%), ОААНК стадии ХАН 3 (боли в покое) и комбинаций двух или более сопутствующих патологий, таких как ФП, СД, ХБП первым этапом выполняются РОАНК, вторым этапом КЭЭ (рис. 5)

Обсуждение

Согласно литературным источникам, мнения авторов в отношении стратегии лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением нескольких артериальных бассейнов различны, зачастую диаметрально противоположны. Ряд авторов

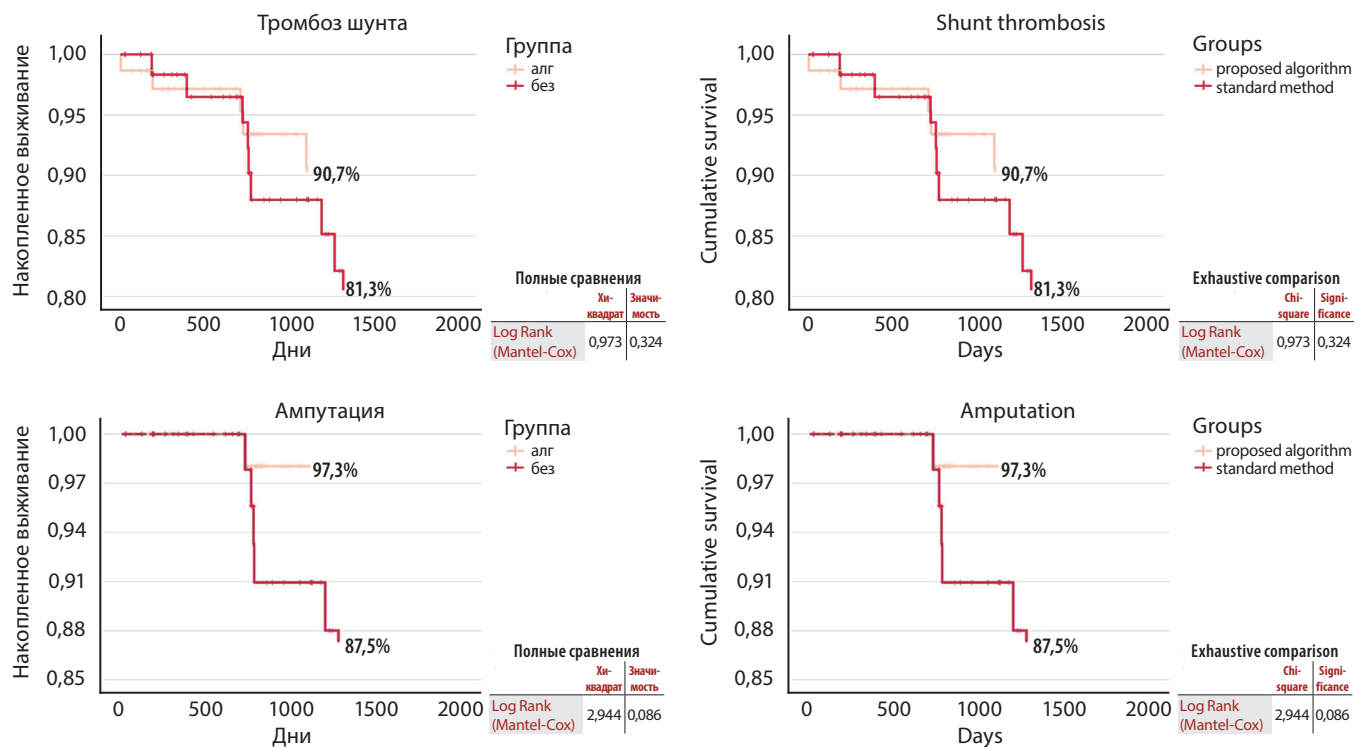


Рисунок 3. Серьезные неблагоприятные события с конечностями

Figure 3. Major adverse limb events

Интервал	Выжившие с интервалом от начала заболевания	Смерть (всего 20)	Кумулятивная выживаемость, %
0–30 дней	140	1	99.3
30 дней – 1 год	139	2	97.8
1–2	137	3	95.7
2–3	134	5	92.1
3–4	129	6	87.8
4–5	123	3	85.7

Time period	Survivors since onset	Mortality	Cumulative survival rate, %
Day 0–30	140	1	99.3
Day 30–1 year	139	2	97.8
Year 1–2	137	3	95.7
Year 2–3	134	5	92.1
Year 3–4	129	6	87.8
Year 4–5	123	3	85.7

Рисунок 4. Общая выживаемость у 140 пациентов, после одномоментной и этапной реваскуляризации

Figure 1. Overall survival in 140 patients after one-stage and multistage revascularization

утверждают отсутствие необходимости выполнения коронарографии, как метода дооперационного обследования, у пациентов без симптомов ИБС. Результаты нашего исследования подтвердили, что проведение этапных и одномоментных операций у пациентов с сочетанным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конеч-

ностей всем требует выполнение коронарографии и при необходимости коррекции коронарной патологии. Одномоментная хирургическая коррекция поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий при грамотном отборе пациентов и хирургическом алгоритме выполнения операций.

Рисунок 5.
Алгоритм хирургического лечения пациентов с генерализованным атеросклерозом (сочетанным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей)

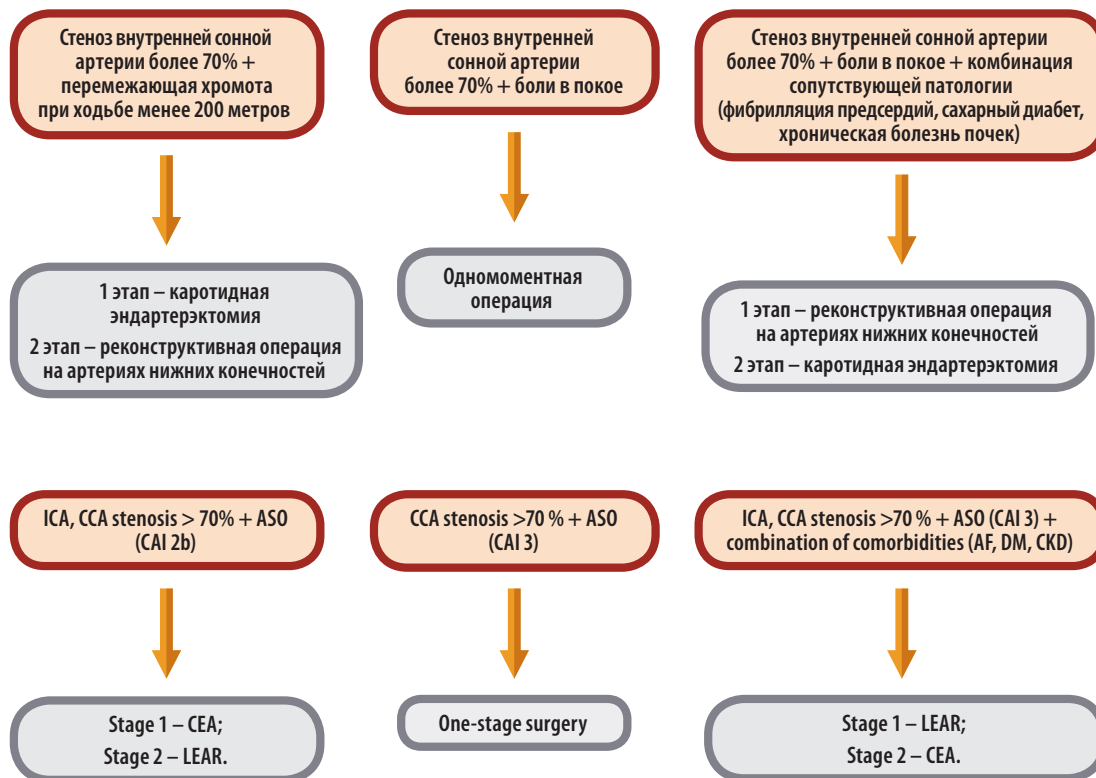
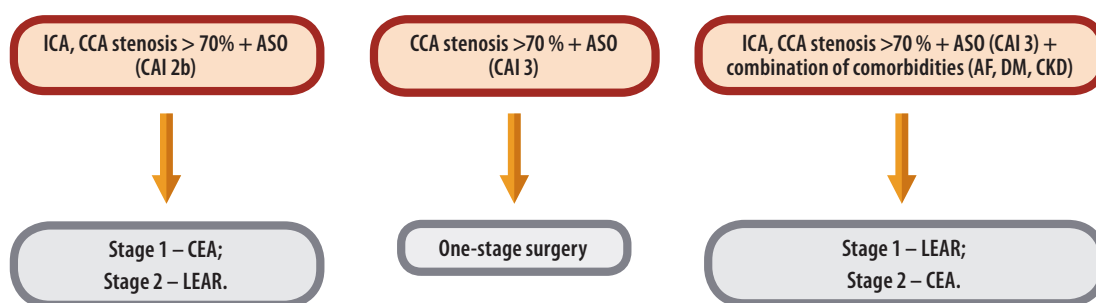


Figure 5.
Algorithm of surgical treatment of patients with generalized atherosclerosis (compound hemodynamically significant atherosclerotic lesions of carotid and lower extremity arteries)



Note: ICA, internal carotid artery; CCA, common carotid artery; ASO, arteriosclerosis obliterans; CAI, chronic arterial insufficiency; AF, atrial fibrillation; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease.

Закключение

Применение алгоритма позволяет уменьшить риск развития ОНМК на 5,2%, кардиальных осложнений на 6%; и послеоперационную летальность до 8,3% в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению со стандартными вариантами лечения.

Важно отметить, что конкретный алгоритм хирургического лечения может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов и клинической практики каждого медицинского учреждения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Naylor R., Rantner B., Ancetti S., de Borst G.J., De Carlo M., Halliday A., Kakkos S.K., Markus H.S., McCabe D.J.H., Sillesen H. [et al.] Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2023, vol. 65, no. 1, pp. 7–111. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011.
- Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R., Mills J.L., Ricco J.B., Suresh K.R., Murad M.H. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*, 2019, vol. 69, no. 6S, pp. 3S–12S. e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.
- Campia U., Gerhard-Herman M., Piazza G., Goldhaber S.Z. Peripheral artery disease: past, present, and future. *Am J Med*, 2019, vol. 132, no. 10, pp. 1133–1141. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043.
- Tzoumas A., Giannopoulos S., Texakalidis P., Charisis N., Machinis T., Koullias G.J. Synchronous versus Staged Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Graft for Patients with Concomitant Severe Coronary and Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Vasc Surg*, 2020, vol. 63, pp. 427–438.e1. doi: 10.1016/j.avsg.2019.09.007.
- Klimchuk I.P., Yanushko V.A., Kordzhahia G.E. Multifocal atherosclerosis: problem of combined atherosclerotic lesions of several arterial territories [Multifocal atherosclerosis: problem of combined atherosclerotic lesions of several arterial territories]. *Healthcare*, 2020, vol. 9, pp. 39–47. (in Russian).
- Pan Z., Wang R., Li L., Zhang H. Correlation between significant asymptomatic carotid artery stenosis and severity of peripheral arterial occlusive disease in the lower limb: a retrospective study on 200 patients. *BMC Neurol*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 259. doi: 10.1186/s12883-019-1485-1.

Поступила: 06.07.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1945>

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРОПОНИНА I ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ РАБОТАЮЩЕГО СЕРДЦА И ГИБРИДНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

А.Л. Черняк, К.О. Рубахов, А.Ю. Островский

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь
alex6776k@gmail.com

УДК 616.132.2-089.843:577.112.825

Ключевые слова: гибридная реваскуляризация миокарда, тропонин I, коронарное шунтирование.

для цитирования. А.Л. Черняк, К.О. Рубахов, А.Ю. Островский. Прогностическая значимость показателей динамики концентрации тропонина I после выполнения коронарного шунтирования в условиях работающего сердца и гибридной реваскуляризации миокарда. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1945–1953.

Цель. Оценка прогностической значимости динамических показателей концентрации тропонина I (Тн) после коронарного шунтирования (КШ) в условиях работающего сердца и гибридной реваскуляризации миокарда (ГРМ) и определение факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений.

Методы. В проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное исследование было включено 180 пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий/

Группу 1 ($n = 98$) составили пациенты, которым было выполнено КШ в условиях работающего сердца. Группу 2 ($n = 82$) составили пациенты, которым была выполнена гибридная реваскуляризация миокарда. ГРМ включала в себя два этапа. 1-м этапом выполнялось миниинвазивное прямое маммарокоронарное шунтирование доступом через левостороннюю миниторакотомию 2-м этапом на 1–3 сутки после открытой операции выполнялось чрескожное коронарное вмешательство с использованием стентов с лекарственным покрытием.

Результаты. Самые большие значения концентрации Тн и AUC_{Tn} после КШ характерны для пациентов с пиком содержания кардиомаркера в кровотоке через 24 ч после операции, что свидетельствует о более продолжительном и интен-

сивном его высвобождении в кровоток после хирургического вмешательства.

Прогностически неблагоприятным для пациентов, перенесших КШ, является увеличение концентрации Тн к 12 часу после операции ($Tn_{12}/Tn_{исх}$) в 68 и более раз. У пациентов с $Tn_{12}/Tn_{исх} \geq 68$ резко снижена бессобытийная выживаемость в течение 12 месяцев после КШ ($p = 0,001$). Высокий риск неблагоприятных клинических исходов после КШ имеют пациенты с сочетанием $Tn_{12}/Tn_{исх} \geq 68$ и позднего пика концентрации Тн.

Высокий уровень Тн к 24 ч после ГРМ ассоциирован с нарушением углеводного обмена: наличием сахарного диабета (СД) 2 типа ($r_{1b} = 0,41$), индекса массы тела (ИМТ) ($r_{1b} = 0,33$), дооперационными концентрациями глюкозы ($r_{1b} = 0,35$) и гликированного гемоглобина ($r_{1b} = 0,41$). Прогностическими критериями концентрация Тн более 0,2 нг/мл к 24 ч после ГРМ являются наличие хронической болезни почек (ХБП) и количество стентированных артерий у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина.

Заключение. При односторонних изменениях концентрации высокочувствительного Тн I после КШ и ГРМ менее выраженное высвобождение кардиомаркера в кровоток у пациентов после ГРМ свидетельствует о меньшей травматизации миокарда во время гибридной реваскуляризации миокарда.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INDICATORS OF THE DYNAMICS OF TROPONIN I CONCENTRATION AFTER OFF-PUMP CORONARY BYPASS GRAFTING AND HYBRID MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

A. Charniak, K. Rubakhov, A. Ostrovsky

State Institution «Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Belarus

Key words: hybrid myocardial revascularization, troponin I, coronary artery bypass grafting.

FOR REFERENCES. A. Charniak, K. Rubakhov, A. Ostrovsky. Prognostic significance of indicators of the dynamics of troponin I concentration after off-pump coronary bypass grafting and hybrid myocardial revascularization. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1945–1953.

Objective. To assess the prognostic significance of dynamic indicators of troponin I concentration after off-pump coronary artery bypass grafting (CABG) and hybrid myocardial revascularization (HMR) and identification of factors influencing the development of postoperative complications.

Methods. The prospective single-center randomized comparative study included 180 patients with multifocal coronary artery disease.

Group 1 ($n = 98$) consisted of patients who underwent off-pump CABG. Group 2 ($n = 82$) included patients who underwent hybrid myocardial revascularization. HMR consisted of two stages. The 1st stage was minimally invasive direct mammary coronary bypass grafting with access through a left minithoracotomy. The 2nd stage, 1–3 days after the open surgery, was percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents.

Results. The highest concentrations of Tn and AUC_{Tn} after CABG are characteristic of patients with a peak content of the cardiac marker in the bloodstream 24 hours after surgery, which indicates a longer and more intense release of it into the bloodstream after surgery.

Prognostically unfavorable for patients who have undergone CABG is an increase in the concentration of Tn by 12 hours after surgery (Tn_{12h}/Tn_{in}) by 68 times or more. Patients with $Tn_{12h}/Tn_{in} \geq 68$ have a sharply reduced event-free survival within 12 months after CABG ($p = 0.001$). Patients with a combination of $Tn_{12h}/Tn_{in} \geq 68$ and a late peak Tn concentration are at high risk of adverse clinical outcomes after CABG.

A high level of Tn by 24 hours after breast cancer is associated with impaired carbohydrate metabolism: the presence of type 2 diabetes ($r_{pb} = 0.41$), BMI ($r_{pb} = 0.33$), preoperative concentrations of glucose ($r_{pb} = 0.35$) and glycated hemoglobin ($r_{pb} = 0.41$). Prognostic criteria for a Tn concentration of more than 0.2 ng/ml by 24 hours after breast cancer are the presence of CKD and the number of stented arteries in patients with elevated levels of glycated hemoglobin.

Conclusion. With unidirectional changes in the concentration of highly-sensitive Tn I after CABG and HMR, a less pronounced release of the cardiomarker into the bloodstream in patients after HMR indicates less myocardial trauma during hybrid myocardial revascularization.

Angelini с соавторами первыми сообщили об успешно выполненной гибридной реваскуляризации миокарда (ГРМ) как сочетании коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в 1996 году [1]. Несмотря на некоторые различия в трактовке термина «ГРМ» в американских и европейских рекомендациях, консенсусный документ утвердил следующее определение: ГРМ включает плановое сочетание маммарокоронарного (МКШ) (чаще всего анастомоз левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) – передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)) и ЧКВ (в бассейнах других коронарных артерий) с интервалом не более 60 дней, независимо от последовательности процедур или места (клиники) их выполнения [2]. Дополнительно многие авторы включают в это определение минимально инвазивную хирургию как обязательный элемент в отношении этапа шунтирования. Учитывая щадящий характер процедуры, выполнение «золотого стандарта» в виде маммарного шунтирования в бассейне ПМЖВ и использование стентов с лекарственным покрытием (СЛП), данная методика вызывает широкий интерес среди кардиохирургического сообщества [3].

В соответствии с четвертым универсальным определением острого инфаркта миокарда (ИМ) (Европейское общество кардиологов, 2018 г.), повреждение миокарда определяется как повышение сердечного тропонина (Тн) выше 99-го перцентиля выше границы нормы [4]. Постановка диагноза ИМ 4 типа (связанного с ЧКВ) происходит при увеличении кардиального Тн в 5 раз выше нормы; ИМ 5 типа (ассоциированный с операцией КШ) –

при десятикратном превышении 99-го перцентиля и наличие клинических признаков или инструментально подтвержденной ишемии миокарда в течении 48 часов после оперативного вмешательства. Однако, по данным многочисленных исследований, значения послеоперационного тропонина существенно превышают вышеуказанные уровни, являясь результатом хирургической травмы, манипуляций на сердце, реперфузионных осложнений и предоперационного статуса пациентов. [5]. Вместе с тем, измерение тропонина I как маркера повреждения миоцитов продолжает занимать значимую роль в повседневной диагностической практике кардиохирургического стационара.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости динамических показателей концентрации тропонина I после коронарного шунтирования (КШ) в условиях работающего сердца и гибридной реваскуляризации миокарда (ГРМ) и определение факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное исследование было включено 180 пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий, которым была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда в условиях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Критериями включения являлись много-сосудистое поражение коронарных артерий

с гемодинамически значимыми стенозами с наличием поражения передней межжелудочковой ветви и показаниями к реваскуляризации согласно рекомендациям ESC/EACTS; техническая возможность выполнения как коронарного шунтирования, так и гибридной реваскуляризации миокарда; стабильная стенокардия (I–IV класс стенокардии напряжения (по Канадской классификации)); информированное согласие пациента.

Критериями исключения были острый коронарный синдром и показания к экстренному шунтированию; наличие сопутствующей кардиохирургической патологии с показаниями к хирургическому лечению; коронарное шунтирование в анамнезе; невозможность приема двойной антиагрегантной терапии.

Исследование выполнено на двух группах пациентов: группа 1 ($n = 98$) – пациенты, которым выполнено коронарное шунтирование в условиях работающего сердца, группа 2 ($n = 82$) – пациенты, которым выполнена гибридная реваскуляризация миокарда. Гибридная реваскуляризация миокарда включала в себя два этапа. Первым этапом выполнялось миниинвазивное прямое маммаро-коронарное шунтирование доступом через левостороннюю миниторакотомию (6–10 см). Вторым этапом на 1–3 сутки после открытой операции выполнялось ЧКВ. До операции группы исследования были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим, клинико-инструментальным и клинико-лабораторным показателям: возрасту, полу, индексу массы тела, наличию сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, ИМ в анамнезе, риску по шкале EuroScore II и количеству баллов по Syntax Score.

Исследования соответствовали стандартам для пациентов кардиохирургического профиля и включали в себя общеклинические, инструментальные (анализ и клиническая интерпретация данных электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭХО-КГ), результатов коронароангиографий и интраоперационной флоуметрии), лабораторные (биохимические и гематологические исследования, определение уровня тропонина I и др.).

Определение уровня высокочувствительного тропонина I выполнялось на иммунохимическом анализаторе «PATEFAST» («Mitsubishi Chemical Medience Corporation», Япония) методом хемилюминесцентного иммуноанализа (в цельной крови). Референсные значения 0–0,02 нг/мл. Забор крови проводился до операции, через 12, 24 часов и через 6 дней и 12 месяцев после операции. Для расчета площади под кривой зависимости концентрации тропонина I от времени (AUC – area under

curve) использовали программу Advanced Grapher 2.2.

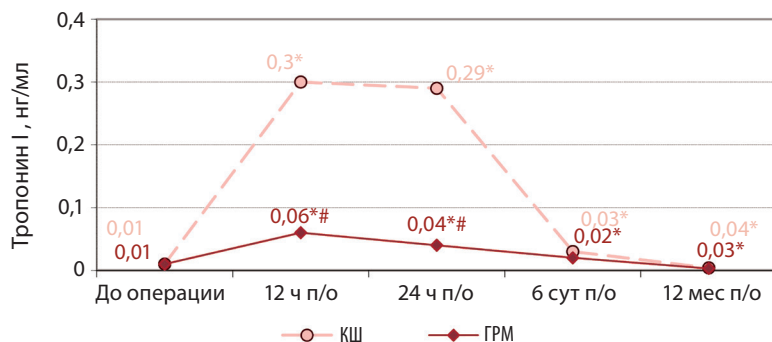
Все пациенты обследованы до операции, в течение 1 суток после операции, на 5 суток после операции и через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Комбинированная конечная точка включала в себя рестеноз в области стентирования или несостоятельность БПВ, дисфункцию ЛВГА, прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях, повторную реваскуляризацию, кардиальную летальность, острую недостаточность мозгового кровообращения в раннем и отдаленном сроках после операции, развитие ИМ в отдаленном периоде после реваскуляризации.

Статистическая обработка проводилась с использованием программных пакетов STATISTICA 8.0, IBM SPSS 25.0. Для статистической обработки результатов динамики тропонина I применяли непараметрические методы статистики (после проверки нормальности распределения методом Колмогорова-Смирнова). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ ; UQ)), номинальные переменные – в виде относительной частоты. Рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Использовали корреляционный анализ с вычислением парного коэффициента корреляции Спирмена (r_s) при анализе взаимосвязи показателей, представленных в количественной шкале, точечно-бисериального коэффициента корреляции (r_{pb}) при оценке связи бинарного признака с количественной переменной и рангово-бисериального коэффициента корреляции (r_{rb}) при оценке связи двух бинарных показателей. Для оценки прогностической значимости показателей и определения оптимальных пороговых значений (cut-off) применяли ROC-анализ и бинарную логистическую регрессию.

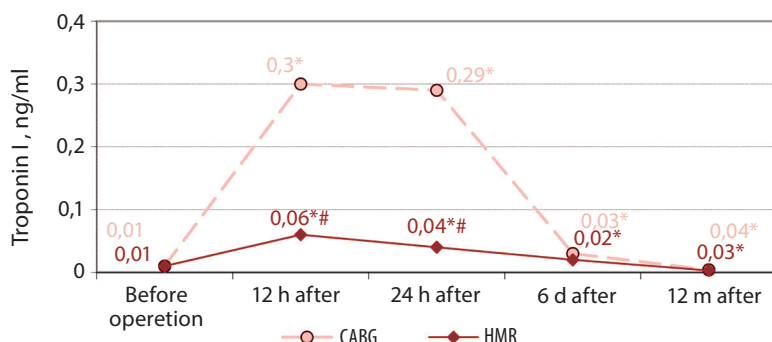
Результаты и обсуждение

Оценка повреждения миокарда была выполнена с использованием общепринятого лабораторного маркера – высокочувствительного тропонина I. После хирургического вмешательства группы исследования характеризовались одинаковыми изменениями уровня Тн в крови: увеличение до максимальной концентрации к 12 часу ($p < 0,001$), отсутствие значимых изменений в интервале 12–24 часа, выраженное снижение на 6 сутки ($p < 0,001$) с последующим статистически значимым уменьшением концентрации к 12 месяцу наблюдения ($p < 0,001$) (рисунк 1).



* – различия с данными до операции ($p \leq 0,005$); # – различия с группой КШ ($p \leq 0,05$)

Рисунок 1. Динамика концентрации тропонина в течение 12 месяцев после КШ и ГРМ



* – differences from data before surgery ($p \leq 0,005$); # – differences with the CABG group ($p \leq 0,05$)

Figure 1. Dynamics of troponin concentration within 12 months after coronary artery bypass surgery (CABG) and hybrid myocardial revascularization (HMR)

Рисунок 2. Площадь под кривой концентрации тропонина I в течение 6 суток после КШ и ГРМ

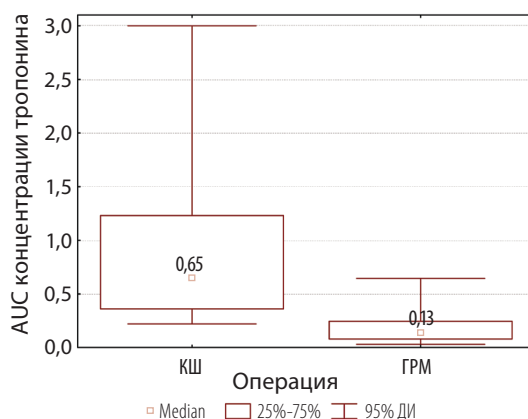
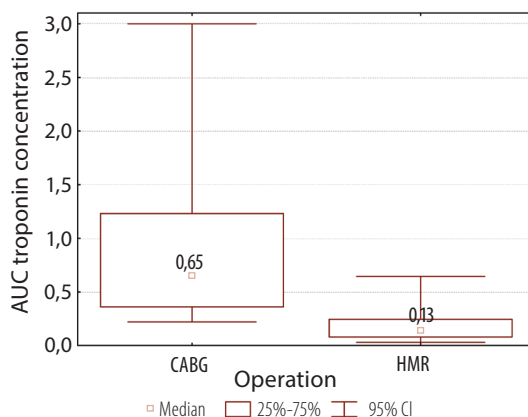


Figure 2. Area under the troponin I concentration curve for 6 days after coronary artery bypass surgery (CABG) and hybrid myocardial revascularization (HMR)



Однако степень выраженности изменений данного кардиомаркера в первые послеоперационные сутки была различна: после КШ наблюдался более резкий подъем уровня Тн в крови. Количественно степень увеличения концентрации лабораторного маркера оценивали по соотношению значений Тн через 12 часов и до хирургического вмешательства ($T_{n12}/T_{n_{исх}}$). Согласно критерию Манн-Уитни медианное значение данного соотношения в группе пациентов после КШ значительно превышало таковое в группе ГРМ (42 (18; 75) и 6 (3; 12) соответственно, $p < 0,001$). Как следствие, через 12 часов от момента операции медиана содержания Тн в крови пациентов группы ГРМ была значительно меньше медианных значений в группе КШ (0,06 (0,03; 0,1) нг/мл и 0,3 (0,2; 0,66) нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Аналогичные данные получены и через 24 часа после хирургического лечения: более низкое содержание Тн в группе ГРМ (0,04 (0,02; 0,06) нг/мл) по сравнению с группой КШ (0,29 (0,13; 0,75) нг/мл, $p < 0,001$). На 6 сутки после КШ концентрация Тн снизилась до 0,03 (0,01; 0,14) нг/мл, после ГРМ – до 0,02 (0,01; 0,06) нг/мл. К 12 месяцу медианные значения уровня кардиомаркера в крови составили 0,004 (0,002; 0,01) нг/мл в группе КШ и 0,003 (0,001; 0,006) нг/мл в группе ГРМ. Не выявлено межгрупповых различий по уровню Тн на 6 сутки ($p = 0,170$) и через 12 месяцев ($p = 0,282$) после операции.

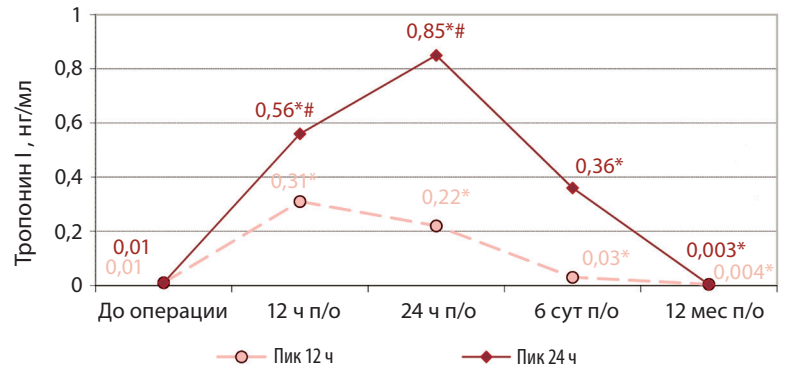
По данным анализа зависимости концентрации данного кардиомаркера от времени после операции установлено, что площадь под кривой, характеризующей кинетику Тн, ($AUC_{Тн}$) была значительно меньше после ГРМ: 0,13 (0,08; 0,245) нг×ч/мл по сравнению 0,65 (0,36; 1,23) нг×ч/мл после КШ ($p < 0,001$) (рисунок 2). Менее выраженное высвобождение Тн в течение госпитального этапа в группе ГРМ может свидетельствовать о меньшем повреждении миокарда во время гибридной реваскуляризации миокарда. В группе КШ выявлена связь средней силы значений $AUC_{Тн}$ с продолжительностью операции ($r_s = 0,36$, $p = 0,009$), прямая связь со случаями ИМ после КШ ($r_{pb} = 0,41$, $p = 0,003$) и обратная связь со сроком его развития ($r_s = -0,40$, $p = 0,005$).

В результате мониторингирования маркера повреждения миокарда обнаружено, что максимальное его содержание в крови в большинстве случаев наблюдалось к 12 ч после вмешательства. Однако у части пациентов момент достижения максимального уровня Тн был отсрочен: пиковое значение зафиксировано через 24 ч после операции (17,31% случаев в группе КШ и 18,87% случаев в группе ГРМ, $p = 0,985$), что может указывать на более продолжительное повреждение кар-

диомиоцитов. Рисунок 3 демонстрирует, что более поздний максимальный подъем уровня Тн после КШ сопровождался наиболее высокими значениями данного показателя в контрольных точках исследования: через 12 часов ($p = 0,033$), 24 часа ($p = 0,029$) и на 6 сутки ($p = 0,030$). Как следствие, площадь под характеристической кривой была больше в подгруппе пациентов с пиковым значением Тн через 24 часа (1,67 (0,81; 2,61) нг×ч/мл по сравнению с 0,62 (0,31; 0,84) нг×ч/мл при пиковом значении через 12 часа, $p = 0,011$) (рисунок 4).

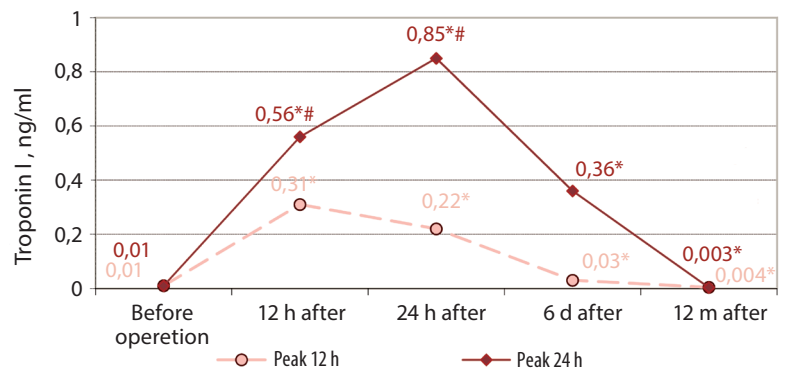
После ГРМ подгруппы пациентов, сформированные по времени достижения максимальной концентрации Тн в крови, различались по уровню данного кардиомаркера через 24 часа после операции ($p = 0,021$) (рисунок 5). В отличие от группы КШ, в группе ГРМ не выявлено статистически значимых различий анализируемых подгрупп по AUC_{Tn} (0,13 (0,08; 0,27) нг×ч/мл и 0,28 (0,03; 2,59) нг×ч/мл соответственно, $p = 0,528$), что обусловлено существенной вариабельностью данного показателя в подгруппе пациентов с поздним пиком концентрации Тн (коэффициент вариации – 54%).

Клиническое течение заболевания после КШ не было ассоциировано ни с концентрацией Тн через 12 ч и 24 ч после операции, ни с AUC_{Tn} , о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий подгрупп пациентов, достигших и не достигших комбинированной конечной точки исследования (таблица 1). При наступлении КТ после ГРМ



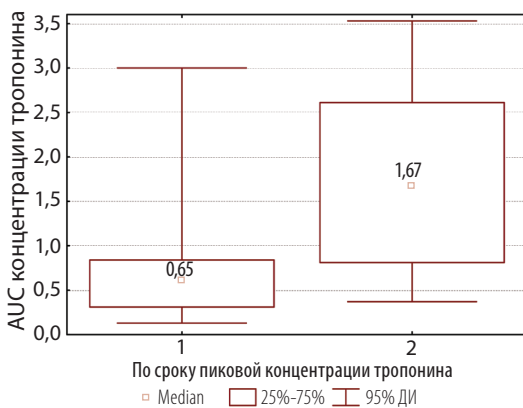
* – различия с данными до операции ($p \leq 0,005$); # – различия подгрупп ($p \leq 0,05$)

Рисунок 3. Динамика уровня тропонина после КШ в зависимости от срока пиковой концентрации кардиомаркера

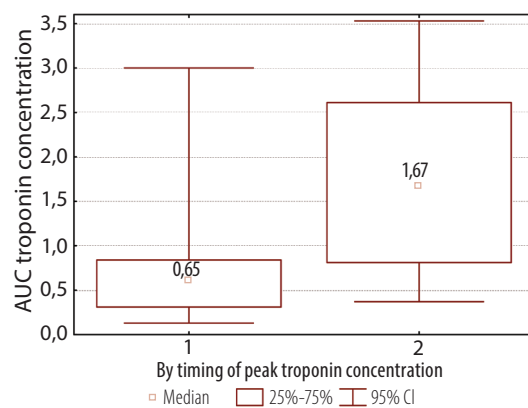


* – differences with data before surgery ($p \leq 0,005$); # – differences between subgroups ($p \leq 0,05$)

Figure 3. Dynamics of troponin levels after CABG depending on the period of peak concentration of the cardiomer



Срок пиковой концентрации тропонина I: 1 – через 12 ч; 2 – через 24 часа



Срок пиковой концентрации тропонина I: 1 – через 12 ч; 2 – через 24 часа

Рисунок 4. Площадь под кривой концентрации тропонина I в течение 6 суток после КШ в зависимости от срока достижения пиковой концентрации

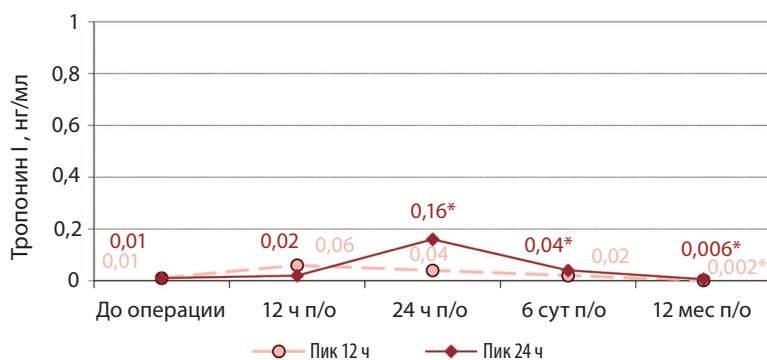
Figure 4. Area under the curve of troponin I concentration within 6 days after CABG, depending on the period of reaching the peak concentration

Показатель	Наступление КТ после КШ		p	Наступление КТ после ГРМ		p
	да	нет		да	нет	
Концентрация Тн через 12 ч	0,42 (0,37; 1,44)	0,31 (0,18; 1,39)	0,092	0,11 (0,03; 0,21)	0,06 (0,03; 0,11)	0,107
Концентрация Тн через 24 ч	0,38 (0,29; 1,83)	0,29 (0,21; 1,45)	0,102	0,31 (0,28; 0,34)	0,12 (0,07; 0,21)	0,002
AUC_{Tn}	0,79 (0,62; 1,71)	0,61 (0,33; 1,67)	0,148	0,28 (0,21; 0,32)	0,19 (0,11; 0,28)	0,077

Таблица 1. Сравнение подгрупп, сформированных по наступлению конечных точек (КТ) исследования после КШ и ГРМ (Me (LQ; UQ))

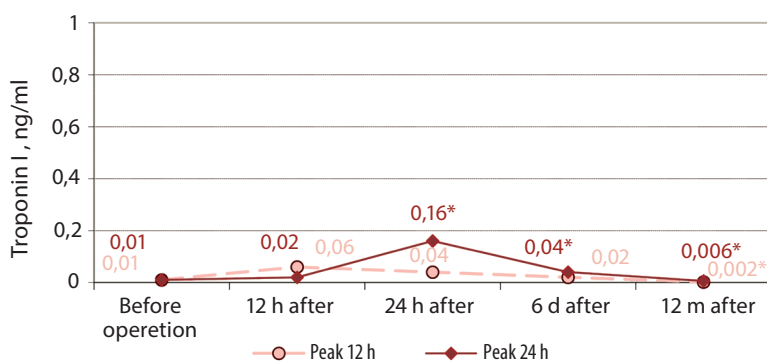
Table 1.
Comparison of subgroups
formed by the onset
of end-points (EP)
of the study after CABG
and HMR (Me (LQ; UQ))

Index	Onset of EP after CABG		p	Onset of EP after HMR		p
	yes	no		yes	no	
Tn concentration after 12 ч	0,42 (0,37; 1,44)	0,31 (0,18; 1,39)	0,092	0,11 (0,03; 0,21)	0,06 (0,03; 0,11)	0,107
Tn concentration after 24 ч	0,38 (0,29; 1,83)	0,29 (0,21; 1,45)	0,102	0,31 (0,28; 0,34)	0,12 (0,07; 0,21)	0,002
AUC _{Tn}	0,79 (0,62; 1,71)	0,61 (0,33; 1,67)	0,148	0,28 (0,21; 0,32)	0,19 (0,11; 0,28)	0,077



* – различия с данными до операции ($p \leq 0,005$); # – различия подгрупп ($p \leq 0,05$)

Рисунок 5. Динамика уровня тропонина после ГРМ в зависимости от срока пиковой концентрации кардиомаркера



* – differences with data before surgery ($p \leq 0,005$); # – differences between subgroups ($p \leq 0,05$)

Figure 5. Dynamics of troponin level after HMR depending on the period of peak concentration of the cardiomarker

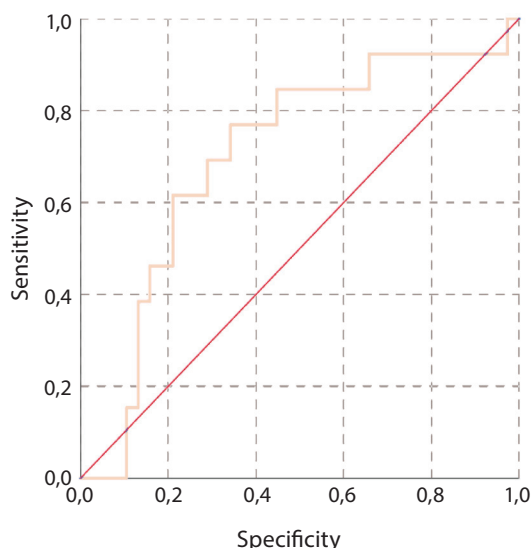
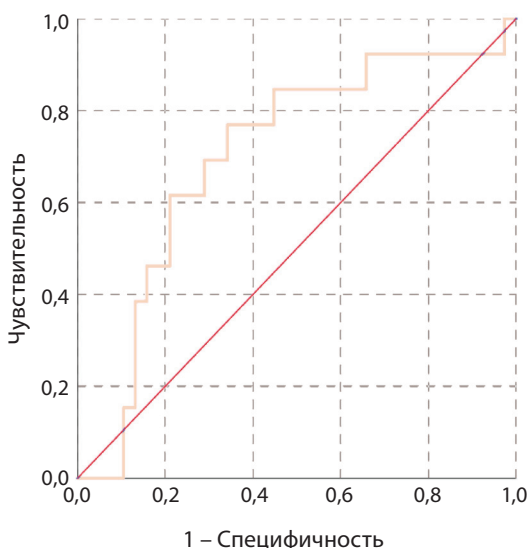
был выше уровень Тн к 24 ч ($p = 0,002$). К 12 месяцу наблюдения конечной точки исследования достигли 13,4% пациентов после ГРМ и 27,6% пациентов после КШ ($p = 0,021$).

Неблагоприятные клинические исходы после КШ были тесно связаны со степенью увеличения Тн к 12 ч ($T_{n12}/T_{n_{исх}}$). Так, у пациентов с наступлением конечной точки после КШ, концентрация Тн через 12 часов увеличилась в 83 (50; 104) раза, а у лиц с благоприятным течением заболевания – в 34 (17; 6) раза ($p = 0,032$). Результаты ROC-анализа также продемонстрировали статистическую значимость величины прироста содержания Тн к 12 ч после КШ: площадь под характеристической кривой – $0,71 \pm 0,085$ (95% ДИ: 0,61–0,87) (рисунок 6). В соответствии с оптимальным порогом отсечения (cut-off) прогностически неблагоприятным для пациентов, перенесших КШ, является увеличение концентрации Тн в крови в 68 и более раз (Чувствительность (Ч) – 0,71, Специфичность (С) – 0,73).

У пациентов с $T_{n12}/T_{n_{исх}} \geq 68$ после КШ была резко снижена бессобытийная выживаемость (выживаемость без наступления конечной точки) в течение 12 месяцев после хирургического вмешательства ($p = 0,001$ по лог-ранговому тесту при сравнении с пациентами с меньшей степенью увеличения концентрации кардиомаркера) (рисунок 7). У 25% пациентов с резким подъемом концентрации Тн конечная точка исследования наступила через 6,5 месяцев.

Рисунок 6.
ROC-кривая классификации
пациентов, достигших
и не достигших
конечной точки
исследования после КШ,
по степени увеличения
концентрации Тн через
12 ч после операции

Figure 6.
ROC-curve for the classification
of patients who reached
and did not reach
the endpoint of the study
after CABG, according
to the degree of increase
in the concentration
of Tn 12 hours after surgery



При $Tn_{12}/Tn_{исх} \geq 68$ риск неблагоприятных клинических исходов в течение 12 месяцев после КШ возрастал в 3,49 (ОР – 3,49 (95% ДИ: 1,24–9,82)) раза. Сочетание резкого подъема уровня Тн к 12 ч с отсроченной пиковой концентрацией кардиомаркера повышало риск достижения комбинированной конечной точки на госпитальном этапе после КШ (ОР – 5,88 (95% ДИ: 1,51–22,8)).

В группе ГРМ не выявлено случаев увеличения концентрации Тн в 68 и более раз. Но ROC-анализ подтвердил высокую информативность значений концентрации Тн через 24 ч после ГРМ в классификации пациентов по наступлению конечной точки: площадь под ROC-кривой – $0,89 \pm 0,061$ (95% ДИ: 0,77–0,99) (рисунок 8). Оптимальным порогом отсечения явилось значение концентрации Тн – 0,2 нг/мл, которое характеризовалось высокими параметрами классификации (Ч – 0,81, С – 0,87). У пациентов с уровнем кардиомаркера к 24 ч выше установленного порогового значения в 18,18 (ОР – 18,18 (95% ДИ: 2,36–39,93)) раз возрастал риск неблагоприятных клинических исходов и была снижена бессобытийная выживаемость ($p < 0,001$ по лог-ранговому тесту) в течение 12 месяцев после ГРМ. У 25% пациентов с концентрацией Тн $> 0,2$ нг/мл к 24 ч конечная точка исследования наступила через 5,5 месяцев.

Были определены факторы увеличения уровня Тн $> 0,2$ нг/мл к 24 часу после ГРМ (таблица 2). Один из предикторов повышения концентрации кардиомаркера – это наличие ХБП (ОШ – 10,03 (95% ДИ: 1,59–63,14)). Количество стентированных артерий у пациентов с повышенным гликированным гемоглобином вносило дополнительный вклад в нарастание послеоперационного уровня Тн (ОШ – 3,74 (95% ДИ: 1,11–13,79)).

Результаты однофакторного регрессионного анализа, в котором в качестве результирующей и влияющей переменных вы-

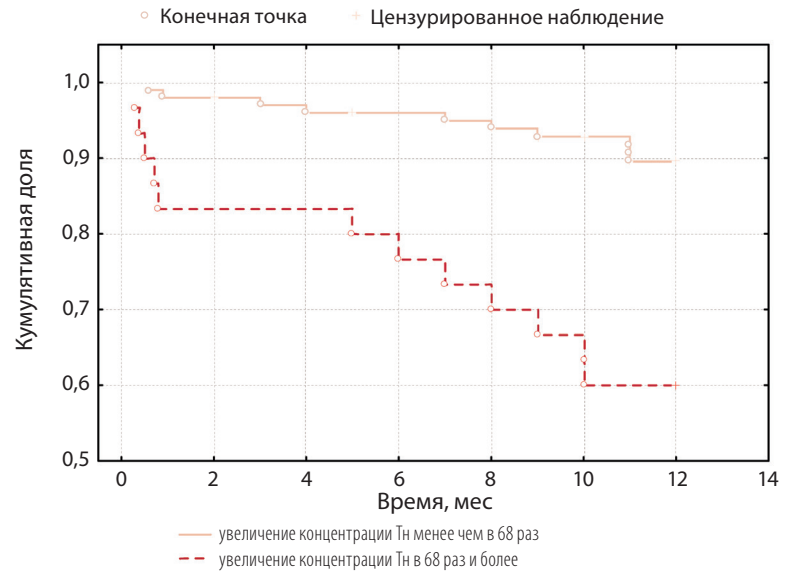


Рисунок 7. Бессобытийная выживаемость пациентов в течение 12 месяцев после КШ в зависимости от степени увеличения концентрации Тн через 12 ч после операции

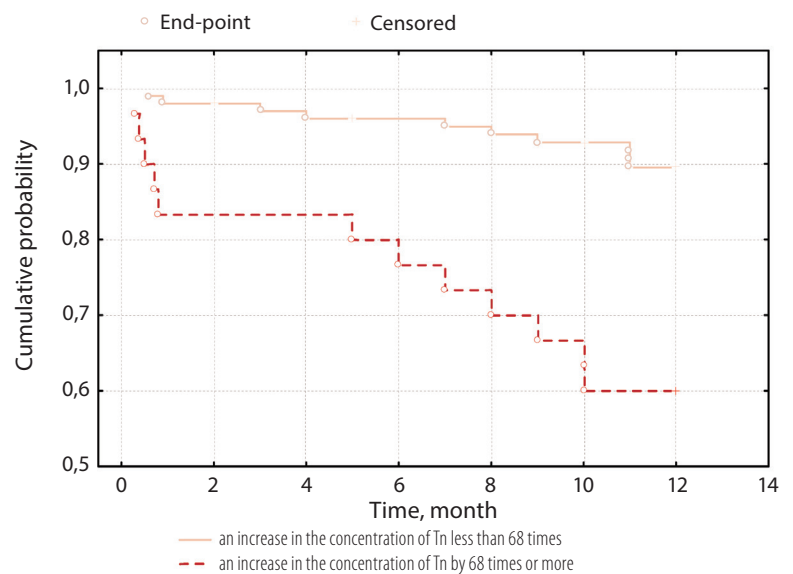


Figure 7. Event-free survival of patients within 12 months after CABG, depending on the degree of increase in the concentration of Tn 12 hours after surgery

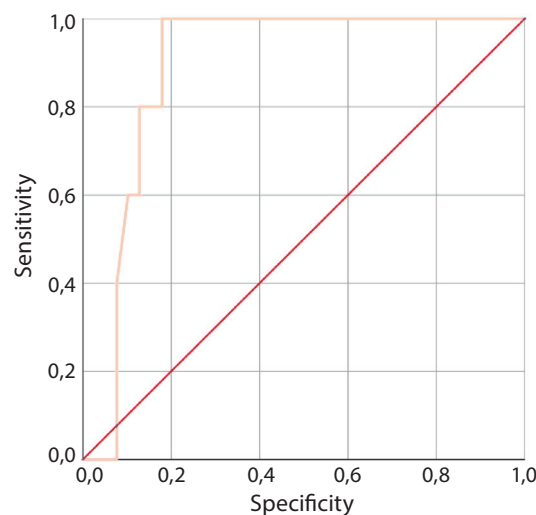
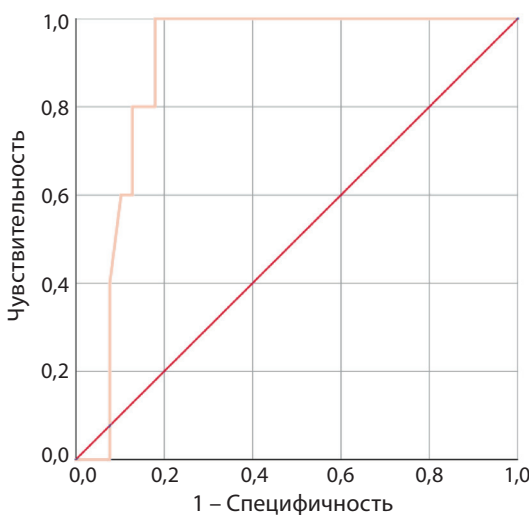


Рисунок 8. ROC-кривая классификации пациентов, достигших и не достигших конечной точки исследования после ГРМ, по концентрации Тн через 24 ч после операции

Figure 8. ROC-curve for the classification of patients who reached and did not reach the endpoint of the study after HMR, according to the degree of increase in the concentration of Tn 24 hours after surgery

Таблица 2.
Факторы увеличения
уровня Тн > 0,2 нг/мл
к 24 часу после ГРМ

Фактор	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
	χ^2	p	
(концентрация гликированного гемоглобина) * (количество стентированных артерий)	3,92	0,048	3,74 (1,11–13,79)
ХБП	6,04	0,014	10,03 (1,59–63,14)

Table 2.
Factors for increasing
the level of Tn > 0.2 ng/ml
by 24 hours after HMR

Factor	Wald statistic		OR (95% CI)
	χ^2	p	
(concentration of glycated hemoglobin) * (number of stented arteries)	3,92	0,048	3,74 (1,11–13,79)
Chronic kidney disease (CKD)	6,04	0,014	10,03 (1,59–63,14)

Таблица 3.
Параметры бинарной
логистической
регрессии в группе ГРМ

Влияющая переменная	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
		χ^2	p	
Концентрация Тн через 24 ч после ГРМ > 0,2 нг/мл	3,3±1,22	7,38	0,007	27,2 (2,51–65,05)
Константа	–3,53±1,02	12,08	< 0,001	–

Table 3.
Parameters of binary
logistic regression
in the HMR group

Influencing variable	Regression coefficient	Wald statistic		OR (95% CI)
		χ^2	p	
The concentration of Tn 24 hours after HMR > 0.2 ng/ml	3,3±1,22	7,38	0,007	27,2 (2,51–65,05)
Constant	–3,53±1,02	12,08	< 0,001	–

ступали соответственно комбинированная конечная точка исследования и содержание Тн через 24 ч после ГРМ, показали, что у пациентов с уровнем Тн > 0,2 нг/мл в 27,2 раза выше шанс неблагоприятных клинических исходов в течение 12 месяцев после ГРМ (таблица 3). Общая прогностическая точность бинарного показателя концентрации лабораторного маркера повреждения миокарда достаточно высока – 86,4% ($\chi^2 = 19,54$, $p < 0,001$ по Omnibus Test).

Бинарный показатель уровня Тн к 24 ч после ГРМ умеренно коррелировал с наличием у пациентов СД 2 типа ($r_{\text{тб}} = 0,41$, $p = 0,024$), значениями ИМТ ($r_{\text{тб}} = 0,33$, $p = 0,029$), дооперационными концентрациями глюкозы ($r_{\text{тб}} = 0,35$, $p = 0,022$) и гликированного гемоглобина ($r_{\text{тб}} = 0,41$, $p = 0,008$). Концентрация Тн выше порогового значения через 24 ч после ГРМ выявлена у 54,55% пациентов с СД 2 типа (по сравнению с 14,29% у лиц без СД, $p = 0,006$). В 67% случаев сочетания СД 2 типа и уровня Тн > 0,2 нг/мл после ГРМ зафиксированы конечные точки исследования (по сравнению с 8,51% у лиц без сочетания указанных показателей, $p = 0,008$).

Закключение

При однонаправленных изменениях концентрации высокочувствительного Тн I в крови после КШ в условиях работающего сердца и ГРМ (увеличение до максимальной кон-

центрации к 12 часу, отсутствие значимых изменений в интервале 12–24 часа, снижение на 6 сутки с последующим уменьшением к 12 месяцу наблюдения) менее выраженное повреждение кардиомиоцитов при ГРМ по сравнению с КШ подтверждают отсутствие резкого подъема концентрации Тн к 12 ч ($p < 0,001$), более низкие значения площади под кинетической кривой Тн (0,13 (0,08; 0,245) и 0,65 (0,36; 1,23) соответственно, $p < 0,001$).

Самые большие значения концентрации Тн и $AUC_{\text{Тн}}$ после КШ характерны для пациентов с пиком содержания кардиомаркера в кровотоке через 24 ч после операции, что свидетельствует о более продолжительном и интенсивном его высвобождении в кровоток после хирургического вмешательства.

Прогностически неблагоприятным для пациентов, перенесших КШ, является увеличение концентрации Тн к 12 часу после операции ($T_{\text{н}12}/T_{\text{н}1\text{сх}}$) в 68 и более раз (чувствительность – 0,71, специфичность – 0,73). У пациентов с $T_{\text{н}12}/T_{\text{н}1\text{сх}} \geq 68$ резко снижена бессобытийная выживаемость в течение 12 месяцев после КШ ($p = 0,001$ по лог-ранговому тесту, 25-й перцентиль – 6,5 месяцев). Высокий риск неблагоприятных клинических исходов после КШ имеют пациенты с сочетанием $T_{\text{н}12}/T_{\text{н}1\text{сх}} \geq 68$ и позднего пика концентрации Тн (ОР – 5,88 (95% ДИ: 1,51–22,8)).

Фактором неблагоприятного течения заболевания после ГРМ является концентрация Тн более 0,2 нг/мл к 24 ч (чувствитель-

ность – 0,81, специфичность – 0,87). Прогностическая точность полученного порогового значения концентрации Тн – 86,4% ($\chi^2 = 19,54$, $p < 0,001$).

Высокий уровень Тн к 24 ч после ГРМ ассоциирован с нарушением углеводного обмена: наличием СД 2 типа ($r_{rb} = 0,41$), ИМТ ($r_{pb} = 0,33$), дооперационными концентрациями глюкозы ($r_{pb} = 0,35$) и гликированного гемоглобина ($r_{pb} = 0,41$). Прогностическими критериями концентрация Тн более 0,2 нг/мл к 24 ч после ГРМ являются наличие ХБП (ОШ – 10,03 (95% ДИ: 1,59–63,14))

и количество стентированных артерий у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (ОШ – 3,74 (95% ДИ: 1,11–13,79)).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить алгоритм гибридной реваскуляризации миокарда и реваскуляризации миокарда на работающем сердце без манипуляций на восходящем отделе аорты».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Angelini G.D., Wilde P., Salerno T.A. et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. *Lancet* 1996, no. 347, pp. 757–758.
2. Harskamp R.E. Current state and future direction of hybrid coronary revascularization. *Curr Opin Cardiol*, 2015, no. 30, pp. 643–649.
3. Reddy R.C. Minimally invasive direct coronary artery bypass: technical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*, 2011, vol. 23, no. 3, pp. 216–219.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 18, pp. 2231–2264.
5. Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N. et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.*, 2017, vol. 38, no. 31, pp. 2392–2411.

Поступила: 25.07.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1954>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ ПРИ ПОДКЛЮЧЕНИИ ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОНТРАПУЛЬСАЦИИ

Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова, Ю.П. Островский

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

УДК [616.12-089.168.1:616.13-089-72]:616.1-001.36-06-036

Ключевые слова: кардиохирургия, внутриаортальная баллонная контрапульсация, кардиогенный шок.

для ЦИТИРОВАНИЯ. Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова, Ю.П. Островский. Прогнозирование неблагоприятных клинических исходов пациентов с кардиогенным шоком после операций на открытом сердце при подключении внутриаортальной баллонной контрапульсации. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1954–1961.

Цель. Определить предимплантационные факторы риска и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с кардиогенным шоком после операций на открытом сердце, которым интраоперационно была установлена система механической поддержки кровообращения – внутриаортальная баллонная контрапульсация.

Методы. Проведено ретроспективное исследование в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» за 2015–2020 гг. В него включено 66 пациентов, перенесших операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения, у которых интраоперационно развился кардиогенный шок, рефрактерный к медикаментозной терапии, что привело к подключению внутриаортальной баллонной контрапульсации. Диагноз кардиогенного шока определялся в соответствии общепринятых критериев, а также на основании классификации шока по SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions): систолическое АД < 90 мм рт. ст. в течение > 30 мин или необходимость инфузии вазопрессоров или инотропов для достижения АД ≥ 90 мм рт. ст. Непараметрический анализ качественных признаков выполнен при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона. Предикторы были определены на основании логистической регрессии. Достоверными различия считались с $p < 0,05$ (5%).

Результаты. Факторами риска неблагоприятного исхода при КШ до подключения ВАБК являются: возраст старше 65 лет ОШ = 6,04 [95% ДИ 1,73 – 21,06], $p = 0,003$; женский пол ОШ = 3,24 [95% ДИ 1,064 – 9,873], $p = 0,048$; вазоактивная

и инотропная поддержка более 42 баллов ОШ = 7,85 [95% ДИ 2,33 – 26,45], $p = 0,001$; лактат крови более 4,7 ммоль/л ОШ = 4,12 [95% ДИ 1,27 – 13,37], $p = 0,014$; кислотность крови $pH < 7,33$ ОШ = 6,34 [95% ДИ 1,97 – 20,37], $p = 0,003$; дефицит оснований BE > -5,6 ОШ = 7,32 [95% ДИ 2,19 – 24,42], $p = 0,001$. Согласно β -коэффициентам уравнения логистической регрессии, предикторам были начислены баллы (возраст > 65 лет = 2 балла, ВИП > 42 = 2 балла, лактат > 4,7 ммоль/л = 1 балл). Кумулятивная вероятность 30-дневной летальности составила: 9% при определении 1 балла, 20% – 2 баллов, 55% – 3 баллов, 60% – 4 баллов, 75% – 5 баллов (Хи-квадрат 24,1; $df = 5$; $p = 0,001$).

Заключение. Кардиогенный шок представляет собой фатальное осложнение в кардиохирургии. Использование вазопрессорных и инотропных препаратов имеет важную роль в лечении КШ, однако эскалация доз катехоламинов приводит к прогрессированию полиорганной недостаточности вследствие гипоперфузии и гипоксии органов-мишеней. В этой связи применение внутриаортальной баллонной контрапульсации может улучшить результаты лечения КШ. Однако возможности ВАБК ограничиваются повышением сердечного выброса не более 1 л/минуту. На основании разработанного нами калькулятора, при определении высокого риска неблагоприятного исхода подключения ВАБК, следует рассмотреть варианты циркуляторной поддержки кровообращения: экстракорпоральной мембранной оксигенации, обхода желудочков сердца.

PREDICTION OF ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CARDIOGENIC SHOCK AFTER OPEN HEART SURGERY WITH INTRA-AORTIC BALLON CONTRAPULSATION

R. Yarosh, L. Shestakova, Y. Ostrovsky

Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus

Key words: cardiosurgery, mechanical circulatory support, cardiopulmonary bypass, cardiogenic shock.

FOR REFERENCES. R. Yarosh, L. Shestakova, Y. Ostrovsky. Prediction of adverse clinical outcomes in patients with cardiogenic shock after open heart surgery with intra-aortic balloon contrapulsation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1954–1961.

Aim. To determine preimplantation risk factors and predictors of unfavorable outcome in patients with cardiogenic shock after open-heart surgery, who had an intraoperative system of mechanical circulatory support – intra-aortic balloon counterpulsation.

Methods. A retrospective study was conducted at the Republican Scientific and Practical Center “Cardiology” for 2015–2020. It included 66 patients who underwent heart surgery on bypass and who intraoperatively developed cardiogenic shock, refractory to drug therapy, which resulted in the use of intra-aortic balloon counterpulsation. The diagnosis of cardiogenic shock was determined based on the generally accepted criteria, as well as based on the SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) classification of shock: systolic blood pressure < 90 mmHg for > 30 minutes or the need for infusion of vasopressors or inotropes to achieve the blood pressure of ≥ 90 mm Hg. The Pearson Chi-square test used for nonparametric analysis of qualitative characteristics. The predictors were identified based on logistic regression. Differences were considered significant at $p < 0.05$ (5%).

Results. Risk factors for adverse outcome in case of CS before the use of IABP were: age over 65 years OR = 6.04 [95% CI 1.73 – 21.06], $p = 0.003$; female gender OR = 3.24 [95% CI 1.064 – 9.873], $p = 0.048$; vasoactive

and inotropic support of more than 42 points OR = 7.85 [95% CI 2.33 – 26.45], $p = 0.001$; blood lactate of more than 4.7 mmol/l OR = 4.12 [95% CI 1.27 – 13.37], $p = 0.014$; blood acidity pH < 7.33 OR = 6.34 [95% CI 1.97 – 20.37], $p = 0.003$; base deficit BE > -5.6 OR = 7.32 [95% CI 2.19 – 24.42], $p = 0.001$. According to the β -coefficients of the logistic regression equation, predictors were scored as follows: age > 65 years = 2 points, VIP > 42 = 2 points, lactate > 4.7 mmol/L = 1 point. The cumulative probability of 30-day mortality was as follows: 9% when defined as 1 point, 20% – 2 points, 55% – 3 points, 60% – 4 points, 75% – 5 points (Chi-square 24.1; df = 5; $p = 0.001$).

Conclusions. Cardiogenic shock is a fatal complication in cardiac surgery. The use of vasopressor and inotropic drugs has an important role in the treatment of CS; however, escalation of catecholamine doses leads to the progression of multiple organ failure due to hypoperfusion and hypoxia of target organs. Therefore, the use of intra-aortic balloon counterpulsation can improve the results of CS treatment. However, the effect of IABP is limited to increasing cardiac output by no more than 1 l/minute. Based on the calculator we developed, when determining a high risk of an unfavorable outcome of the IABP use, options for circulatory support should be considered including extracorporeal membrane oxygenation, ventricular assist device.

Введение

Согласно АНА (American Heart Association) под определением кардиогенный шок (КШ) понимается тяжелое нарушение функции миокарда, вследствие которой снижается сердечный выброс, что приводит к гипоперфузии органов-мишеней и гипоксии [1]. Частота развития КШ после операций на открытом сердце составляет 3–9% и характеризуется высокой летальностью более 60%, несмотря на современные методы защиты миокарда [2, 3]. Применение инотропных препаратов и внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК) являются методами выбора в лечении КШ. Однако, после публикации исследования IABP-SHOCK II, интерес к ВАБК снизился, несмотря на ограничения и разногласия данного исследования. Представлен опыт применения ВАБК у пациентов с КШ после операций в условиях искусственного кровообращения.

Цель. Определить предимплантационные факторы риска и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с кардиогенным шоком после операций на открытом сердце, которым интраоперационно была установлена система механической поддержки кровообращения – внутриаортальная баллонная контрапульсация.

Материалы и методы.

В исследование включено 66 пациентов, перенесшие операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), у которых развился КШ. В связи с невозможностью отлучения пациентов с КШ от ИК, несмотря на увеличение доз инотропной и ва-

зопрессорной терапии, была подключена внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК).

Критериями включения в исследование были пациенты в возрасте 18–80 лет, которым была выполнена операция на открытом сердце, у которых развился КШ. Диагноз КШ устанавливался в соответствии общепринятых критериев и согласно классификации шока по SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions): систолическое АД < 90 мм рт. ст. в течение > 30 мин или необходимость инфузии вазопрессоров или инотропов для достижения АД ≥ 90 мм рт. ст.

Сила инотропной и вазопрессорной поддержки (ВИП) оценивалась в баллах, которая вычислялась по формуле: ВИП = допамин (мкг/кг/мин) + добутамин (мкг/кг/мин) + $100 \times$ эпинефрин (мкг/кг/мин) + $100 \times$ норэпинефрин (мкг/кг/мин) + $10 \times$ милринон (мкг/кг/мин) + $10,000 \times$ вазопрессин (ед/кг/мин) + $50 \times$ левосимендан (мкг/кг/мин) [4].

Статистический анализ выполнен при помощи STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5), IBM SPSS Statistics (IBM Company, версия 23), MedCalc (MedCalc Software, версия 20) и Microsoft Office Excel 2016.

Представление данных с нормальным распределением как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывались с помощью Me (медиана) и Q1 и Q3 (квартили). Сравнение совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ) проводили с помощью критериев Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и хи-квадрат Пирсона для качественных признаков. Различия в показателях начи-

нали считать достоверными с $p < 0,05$ (5%). Факторы риска и отношение шансов (ОШ) определены при помощи хи-квадрат Пирсона. Пороговые значения определены при помощи индекса Юдена. Для определения предикторов неблагоприятного исхода использовали логистическую регрессию с последующим включением факторов риска (Forward: LR). Качество логистической регрессии проверено на основании ROC-анализа.

Результаты

В РНПЦ «Кардиология» за 2015–2020 гг. в следствие развития КШ и невозможности отлучения пациента от искусственного кровообращения, несмотря на применение инотропной и вазопрессорной терапии, было установлено 66 систем ВАБК. Среди них 28,8% ($n = 19$) пациентов умерли в течение 30-дневного госпитального периода, таблица 1.

Таблица 1.
Клинико-демографическая характеристика групп

Параметр	Выжили	Умерли	p-value
Количество наблюдений	47	19	–
Пол (ж)	12 (25,5%)	10 (52,6%)	0,046
Возраст	61 [53; 68]	69[66; 72]	0,006
S, поверхности тела	1,91±0,22	1,92±0,22	0,599
Артериальная гипертензия	35 (74,5%)	16 (84,2%)	0,524
Сахарный диабет	10 (21,3%)	7 (36,8%)	0,222
Хроническая болезнь почек	12 (25,5%)	7 (36,8%)	0,381
Легочная гипертензия	12 (25,5%)	7 (36,8%)	0,381
Эндокардит	1 (2,1%)	1 (5,3%)	0,496
ИКМП	20 (42,6%)	5 (26,3%)	0,270
Операция в течении 30 дн. от ОИМ	6 (12,8%)	0 (0 %)	0,171
Повторные операции на сердце	3 (6,4%)	3 (15,8%)	0,344
Класс по NYHA III/IV	33 (70,2%)	14 (73,7%)	0,990
ФВ ЛЖ,%	39 [29; 53]	41 [32; 56]	0,753
ПЗТ	3 (6,4%)	8 (42,1%)	0,001
Отлучено	47 (100%)	7 (36,8%)	0,001
Интраоперационная характеристика			
Повторное пережатие аорты	10 (21,3%)	4 (21,1%)	0,631
ВИК, минут	172 [133; 223]	211 [167;265]	0,645
ВИМ, минут	113 [77; 129]	138 [75; 174]	0,852
ВИП, балл	27 [18; 40]	41 [25; 52]	0,002
pH	7,35 [7,34; 7,40]	7,31 [7,21; 7,40]	0,041
BE, ммоль/л	–4,22 [–5,65; –1,50]	–7,6 [–9,72; –5,10]	0,002
Нб, г/л	101 [88; 114]	94 [90; 100]	0,306
Лактат, ммоль/л	3,1 [2,0; 5,9]	7,7 [4,27; 11,75]	0,004

Примечание: NYHA – класс хронической сердечной недостаточности, S – площадь поверхности тела, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (Б – режим), ВИК – время искусственного кровообращения, ВИМ – время ишемии миокарда, ВИП – вазоактивная инотропная поддержка.

Table 1.
Clinical and demographic group profiles

Indicator	Survived	Dead	p-value
No. of cases	47	19	–
Sex (f)	12 (25.5%)	10 (52.6%)	0.046
Age	61 [53; 68]	69[66; 72]	0.006
S, body surface	1.91±0.22	1.92±0.22	0.599
Arterial hypertension	35 (74.5%)	16 (84.2%)	0.524
Diabetes mellitus	10 (21.3%)	7 (36.8%)	0.222
Chronic kidney disease	12 (25.5%)	7 (36.8%)	0.381
Pulmonary hypertension	12 (25.5%)	7 (36.8%)	0.381
Endocarditis	1 (2.1%)	1 (5.3%)	0.496
Ischemic cardiomyopathy	20 (42.6%)	5 (26.3%)	0.270
AMI (30-day period)	6 (12.8%)	0 (0 %)	0.171
Reoperation	3 (6.4%)	3 (15.8%)	0.344

Окончание табл. 1

Indicator	Survived	Dead	p-value
NYHA Class III/IV	33 (70.2%)	14 (73.7%)	0.990
EF LV, %	39 [29; 53]	41 [32; 56]	0.753
CRRT	3 (6.4%)	8 (42.1%)	0.001
Weaned	47 (100%)	7 (36.8%)	0.001
Intraoperative characteristic			
Reclamp	10 (21.3%)	4 (21.1%)	0.631
CPB time, minutes	172 [133; 223]	211 [167; 265]	0.645
ACC time, minutes	113 [77; 129]	138 [75; 174]	0.852
VIS, point	27 [18; 40]	41 [25; 52]	0.002
pH	7.35 [7.34; 7.40]	7.31 [7.21; 7.40]	0.041
BE, mmol/l	-4.22 [-5.65; -1.50]	-7.6 [-9.72; -5.10]	0.002
Hb, g/l	101 [88; 114]	94 [90; 100]	0.306
Lactate, mmol/l	3.1 [2.0; 5.9]	7.7 [4.27; 11.75]	0.004

Note: NYHA Class – New York Heart Association classification, S – body surface, AMI – acute myocardial infarction, EFLV – left ventricle ejection fraction (B – mode), CRRT – continuous renal replacement therapy, CPB time – cardiopulmonary bypass time, ACC time – aortic cross clamp time, VIS – vasoactive inotrope score.

Вид операции	Всего	Выжило	Умерло	p
АКШ	16 (24,2%)	12 (75%)	4 (25%)	0,784
Клапаны	12 (18,2%)	7 (58,4%)	5 (41,6%)	0,304
АКШ+клапаны	38 (57,6%)	28 (73,7%)	10 (26,3%)	0,483

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Type of operation	Total	Survival	Dead	p
CABG	16 (24.2%)	12 (75%)	4 (25%)	0.784
Valve	12 (18.2%)	7 (58.4%)	5 (41.6%)	0.304
CABG+Valve	38 (57.6%)	28 (73.7%)	10 (26.3%)	0.483

Note: CABG – Coronary artery bypass grafting.

Таблица 2.
ВАБК после
хирургического
лечения

Table 2.
IABP after surgical
treatment

По результатам анализа клинико-демографической характеристики в группе с неблагоприятным исходом подключения ВАБК преобладали пациенты женского пола 52,6% против 25,5%, $p = 0,046$ и старшего возраста 69 лет [66; 72] против 61 лет [53; 68], $p = 0,01$. Достоверных различий среди коморбидных состояний выявлено не было.

Среди видов оперативного вмешательства пациентам с КШ, которым потребовалась ВАБК, преимущественно (в 57,6% случаев) было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) совместно с пластикой/протезированием клапанов сердца, реваскуляризация миокарда – 24,2%, изолированная коррекция клапанного аппарата сердца – 18,2%. Выявлено, что вид оперативного вмешательства не влиял на исход применения ВАБК у пациентов с КШ. Таким образом, ВАБК равно эффективна при вышеуказанных операциях (таблица 2).

Длительность искусственного кровообращения составила 211 минут [167; 265] в группе умерших пациентов на ВАБК и 172 минуты [133; 223], $p = 0,645$ – в группе выписанных па-

циентов. Время ишемии миокарда – 138 минуты [75; 174] и 113 минут [77; 129], $p = 0,852$ соответственно.

Применение кардиотонической и вазопрессорной терапии является неотъемлемой частью в лечении пациентов с КШ. Зависимость величины кардиотонической терапии на летальность представлена на рис 1. На основании интраоперационного анализа, вазоактивная и инотропная поддержка (ВИП) перед подключением ВАБК в группе выживших пациентов составила 27 [18; 40], а в группе неблагоприятного исхода – 41 [25; 52] балла, $p = 0,002$.

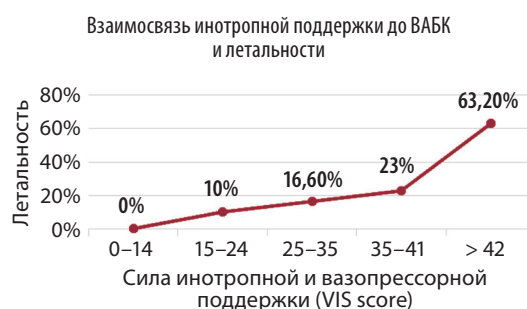


Рисунок 1.
Доза-зависимый
эффект инотропной
терапии до ВАБК

Figure 1.
Dose-dependent effect
of inotropic therapy
before IABP

Выявлено, что ВИП более 42 баллов до подключения ВАБК (Sn 60%; Sp 92%), обладает наилучшей предиктивной способностью развития неблагоприятного исхода у пациентов с КШ. В этой связи был проведен анализ результатов биохимического исследования относительно порогового значения (таблица 3). При подключении ВАБК превышая пороговое значение ВИП наблюдалось достоверное увеличение аспартатами-нотрансферазы (АСТ), аланинаминотранс-феразы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинина в первые сутки наблюдения на ВАБК. Аналогичная ситуация наблюдалась при анализе кислотно-щелочного состояния артериальной крови: превышение поро-гового значения инотропной поддержки приводило к выраженному лактат-ацидозу.

По данным результата унивариантно-го анализа были выявлены факторы риска неблагоприятного исхода до подключения ВАБК: возраст старше 65 лет ОШ = 6,04 [95% ДИ 1,73 – 21,06], $p = 0,003$; женский пол ОШ = 3,24 [95% ДИ 1,064 – 9,873], $p = 0,048$; вазоактивная и инотропная поддержка более 42 баллов ОШ = 7,85 [95% ДИ 2,33 – 26,45], $p = 0,001$; лактат крови более 4,7 ммоль/л ОШ = 4,12 [95% ДИ 1,27 – 13,37], $p = 0,014$; кислотность крови $pH < 7,33$ ОШ = 6,34 [95% ДИ 1,97 – 20,37], $p = 0,003$; дефицит осно-

ваний $BE > -5,6$ ОШ = 7,32 [95% ДИ 2,19 – 24,42], $p = 0,001$. Однако, в конечную модель логистической регрессии вошли следующие предикторы (таблица 4): возраст старше 65 лет, ВИП > 42 баллов, лактат > 4,7 ммоль/л. Качество регрессионного анализа проверено при помощи коэффициента 2 Log-правдопо-добия 55,494 и R-квадрат Нейджелкерка – 0,432, при этом 77,8 % случаев было распознано правильно. Модель логистической регрес-сии была проверена при помощи ROC – ана-лиза. Площадь под кривой составила $AUC = 0,851$ (95% ДИ 0,758 – 0,943), $p = 0,001$.

Согласно β -коэффициентам уравнения логистической регрессии, предикторам были рассчитаны баллы (возраст > 65 лет = 2 балла, ВИП > 42 = 2 балла, лактат > 4,7 ммоль/л = 1 балл). Кумулятивная вероятность 30-днев-ной летальности составила: 9% при опреде-лении 1 балла, 20% – 2 баллов, 55% – 3 бал-лов, 60% – 4 баллов, 75% – 5 баллов (Хи-ква-драт 24,1; $df = 5$; $p = 0,001$).

Обсуждение

Внутриаортальная баллонная контрапуль-сация (ВАБК) – наиболее распространённый метод механической поддержки кровообра-щения (МПК) для профилактики и лечения

Таблица 3.
Результаты
биохимического
исследования
в зависимости от силы
инотропной поддержки

Показатель	ВИП < 42 до ВАБК	ВИП > 42 до ВАБК	P-значение
АСТ 24ч.	169 [86; 304]	325 [175; 775]	0,034
АЛТ 24ч.	32,5 [16; 70]	101,4 [38; 655]	0,014
СК 24 ч.	2606 [1264; 4860]	2920 [1274; 5704]	0,514
ЛДГ 24 ч.	653 [500; 1096]	1123 [644; 2048]	0,049
Мочевина 24 ч.	10,4 [6,8; 13,6]	12,5 [8; 15,9]	0,204
Креатинин 24 ч.	129 [96,3; 191,9]	181,9 [119; 233]	0,036
Общий билирубин 24 ч.	23,9 [10,7; 35,5]	31 [15,3; 52,9]	0,136
pH до ВАБК	7,36 [7,33; 7,40]	7,29 [7,25; 7,38]	0,042
BE до ВАБК	-3,7 [-6,45; -1,55]	-8 [-9,9; -3,75]	0,014
Лактат до ВАБК	3,25 [2,1; 6,0]	7,9 [3,15; 10,85]	0,015

Примечание: ВИП – вазоактивная инотропная поддержка в баллах, Лактат – лактат артериальной крови ммоль/л, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СК – креатинкиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Table 3.
Results of biochemical
data depending
on the strength
of inotropic support

Indicator	VIS < 42 до ВАБК	VIS > 42 до ВАБК	P-value
AST 24 h.	169 [86; 304]	325 [175; 775]	0.034
ALT 24 h.	32.5 [16; 70]	101.4 [38; 655]	0.014
CK 24 h.	2606 [1264; 4860]	2920 [1274; 5704]	0.514
LDG 24 h.	653 [500; 1096]	1123 [644; 2048]	0.049
Urea 24 h.	10.4 [6.8; 13.6]	12.5 [8; 15.9]	0.204
Crea 24 h.	129 [96.3; 191.9]	181.9 [119; 233]	0.036
Total bilirubin 24 h.	23.9 [10.7; 35.5]	31 [15.3; 52.9]	0.136
pH before IABP	7.36 [7.33; 7.40]	7.29 [7.25; 7.38]	0.042
BE before IABP	-3.7 [-6.45; -1.55]	-8 [-9.9; -3.75]	0.014
Lactate before IABP	3.25 [2.1; 6.0]	7.9 [3.15; 10.85]	0.015

Note: VIS – Vasoactive inotrope score, AST – aspartateaminotransferase, ALT – alanineaminotransferase, CK – creatinekinase, LDG – lactate dehydrogenase.

Предиктор	В	Вальд	Значимость	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
					Низкий	Высокий
Возраст > 65 лет	1,93	6,70	0,010	6,93	1,60	30,00
ВИП > 42 баллов	1,85	7,17	0,007	6,37	1,64	24,75
Лактат > 4,7 ммоль/л	1,53	4,54	0,033	4,65	1,13	19,11
Константа	-3,61	15,69	0,001			

Примечание: ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ВИП – вазоактивная инотропная поддержка.

Predictor	B	Wald	p-value	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
					Low	High
Age > 65	1.93	6.70	0.010	6.93	1.60	30.00
Vis > 42 point	1.85	7.17	0.007	6.37	1.64	24.75
Lactate > 4,7 mmol/l	1.53	4.54	0.033	4.65	1.13	19.11
Constant	-3.61	15.69	0.001			

Note: VIS – vasoactive inotrope score.

Таблица 4.
Предикторы неблагоприятного исхода до подключения ВАБК

Table 4.
Adverse outcome predictors before initiate IABP

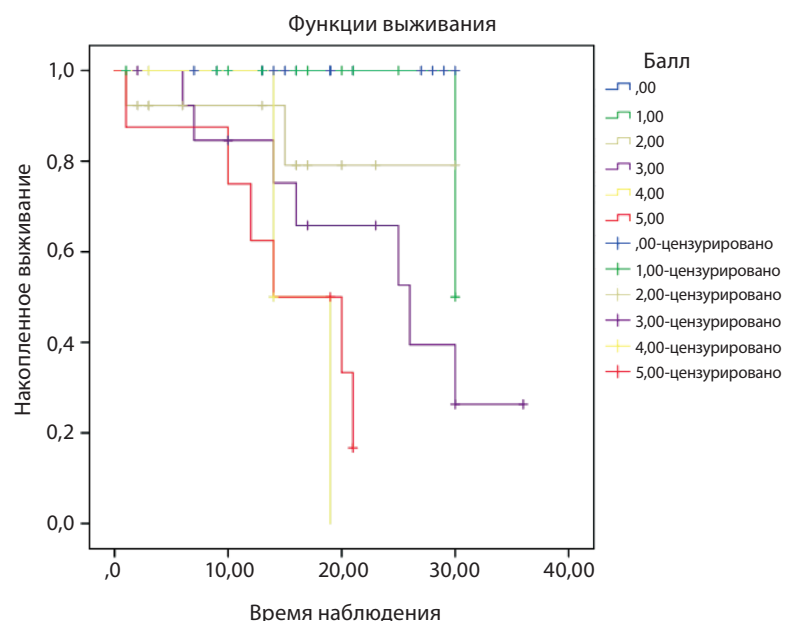
острого коронарного синдрома, посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса и кардиогенного шока. Гемодинамические эффекты ВАБК направлены на увеличение коронарного кровотока, вследствие повышения диастолического давления в аорте во время раздутия баллона, а также уменьшения постнагрузки и потребление кислорода миокардом вследствие резкого сдутия баллона [5]. Несмотря на большой опыт использования ВАБК по всему миру (с 1968 г.), до сих пор нет четких рекомендаций для его применения, а результаты исследований остаются противоречивыми. Так еще до 2012 года американская ассоциация кардиологов (ААС/АНА) и европейское общество кардиологов (ESC) рекомендовали применять ВАБК на фоне острого инфаркта миокарда, осложненным кардиогенным шоком (класс I, уровень доказательности C) [6]. В последующие несколько лет рекомендации были изменены, на основании которых ВАБК следует подключать пациентам с кардиогенным шоком, у которых, несмотря на применение фармакологической терапии не происходит быстрой стабилизации гемодинамики (класс IIa, уровень доказательности B) [7], по данным ESC – ВАБК должна быть использована в качестве моста к принятию решения (класс IIb, уровень доказательности C), при этом рутинное применение ВАБК при кардиогенном шоке и вовсе стало не показано (класс III, B) [8].

Одним из наиболее значимых исследований по применению ВАБК у пациентов с КШ является IABP-SHOCK II, в которое было включено 600 пациентов с ОИМ, осложненным КШ, разделенных на группу превентивного подключения ВАБК (n = 301) и группу контроля (n = 299) без ВАБК. По данным IABP-SHOCK II госпитальная летальность не различалась в группах 39,7% против 41,3%

соответственно, $p = 0,69$. Однако, при детальном изучении данного исследования обнаружили некоторые ограничения: во-первых у 70% пациентов имелся ОИМ с подъемом сегмента ST, во-вторых у половины из них наблюдался ОИМ различной локализации, в-третьих не сообщается о сроках развития КШ, при этом может наблюдаться подострое течение КШ, в-четвертых в 87% ВАБК была подключена после ЧКВ, в-пятых 45% пациентов перенесли сердечно-легочную реанимацию (СЛР) до подключения ВАБК [15]. Несмотря на вышеперечисленные замечания, исследование IABP-SHOCK II часто упоминается во многочисленных статьях в качестве доказательства неэффективности ВАБК у пациентов с КШ и в целом повлияло на точку зрения американских и европейских специалистов, что привело к существенному со-

Рисунок 2.
30-дневная летальность на ВАБК

Figure
2. 30-days mortality on IABP



крашению использования данной технологии. Отсутствие консенсуса в этом вопросе повлекло за собой неприемлемые результаты лечения КШ: летальность остается высокой от 14,8% до 62,5% в госпитальный период (30 дней) и 21,4% – 36,6% в среднесрочные отдаленные результаты (от 2-х месяцев до 1 года) [9, 10].

Вазопрессорная и инотропная поддержка играет важную роль в стабилизации гемодинамики при КШ [11, 12], за счет увеличения контрактильности миокарда и/или повышения сосудистого тонуса. Несмотря на положительные действия, инотропные препараты обладают выраженными побочными эффектами: ишемия миокарда, аритмия, спазм периферических артерий [13, 14]. Повышение дозы катехоламинов приводит к временной стабилизации гемодинамики, однако это влечет к выраженным метаболическим изменениям, включая увеличение потребления кислорода миокардом, усиление гликолиза, гликогенолиза и липолиза [15]. Кроме того, ацидоз снижает эффективность инотропных и вазопрессорных препаратов, что, в свою очередь, ведет к еще большей эскалации дозы катехоламинов и прогрессированию полиорганной недостаточности. В этой связи решение о применении ВАБК должно приниматься до увеличения доз катехоламинов, в следствие чего снижается риск побочных эффектов и развития лактат-ацидоза.

В нашем исследовании было выявлено, что лактат-ацидоз до подключения ВАБК является предиктором неблагоприятного исхода. Превышение дозы катехоламинов более 42 баллов приводило к достоверному увеличению AST, ALT, LDG, Crea в группе неблагоприятного исхода пациентов с ВАБК на первые сутки наблюдения, кроме того, к резкому увеличению госпитальной летальности – свыше 60%. В связи с ростом биохимических ферментов проводилась заместительная почечная терапия. Необходимость подключения ПЗТ, вследствие полиорган-

ной недостаточности, увеличивала в 10 раз риск наступления неблагоприятных исходов у пациентов на ВАБК при КШ (ОШ = 10,6 [95% ДИ 2,42 – 46,9], $p = 0,001$).

В последнее время интерес к технологии ВАБК постепенно возобновляется, несмотря на появление принципиально новых методов экстракорпоральной поддержки жизни. Неоднозначные результаты IABP SHOCK-II повлияли на открытие новых исследований применения ВАБК у пациентов с кардиогенным шоком группой китайских ученых: «Раннее применение внутриаортальной баллонной контрапульсации при острой декомпенсированной сердечной недостаточности, осложненной кардиогенным шоком» (Altshock-2, NCT04369573) и «ВАБК у пациентов с ОИМ осложненным кардиогенным шоком в стадии SCAI-B» (NCT04989777), результаты которых еще не опубликованы.

Заключение

Кардиогенный шок представляет собой фатальное осложнение в кардиохирургии. Использование вазопрессорных и инотропных препаратов имеет важную роль в лечении КШ, однако эскалация доз катехоламинов приводит к прогрессированию полиорганной недостаточности вследствие гипоперфузии и гипоксии органов-мишеней. В этой связи применение внутриаортальной баллонной контрапульсации может улучшить результаты лечения КШ. Однако возможности ВАБК ограничиваются повышением сердечного выброса не более 1 л/минуту. На основании разработанного нами калькулятора, при определении высокого риска неблагоприятного исхода подключения ВАБК, следует рассмотреть варианты циркуляторной поддержки кровообращения: экстракорпоральной мембранной оксигенации, обхода желудочков сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M., Henry T.D., Jacobs A.K., Kapur N.K., Kilic A., Menon V., Ohman E.M., Sweitzer N.K., Thiele H., Washam J.B., Cohen M.G. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2017, vol. 136, issue 16, pp. 232–268. doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
2. Maganti M., Rao V., Borger M.A., Ivanov J., David T.E. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*, 2005, vol. 112(9 Suppl), pp. 488–492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087.
3. Rajendra H.M., Grab J.D., O'Brien S.M., Glower D.D., Haan C.K., Gammie J.S., Peterson E.D. ; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database Investigators. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2008, vol. 117, issue 7, pp. 876–885. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728147.
4. Favia I., Vitale V., Ricci Z. The vasoactive-inotropic score and levosimendan: Time for LVIS? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, vol. 27, pp. 15–16. doi:10.1053/j.jvca.2012.11.009.
5. White J.M., Ruygrok P.N. Intra-aortic balloon counterpulsation in contemporary practice – where are we? *Heart Lung Circ*, 2015, vol. 24(4), pp. 335–341. doi: 10.1016/j.hlc.2014.12.003.
6. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M. ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008, vol. 29(23), pp. 2909–2945. doi: 10.1093/eurheartj/ehn416.

7. O'Gara P, Kushner FG, Ascheim D.D., Casey Jr D.E., Chung M.K., et al. 2013ACCF/AHA guideline for management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, vol. 127(4), pp. e362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
8. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. Caforio, A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, issue 2, pp. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Maxwell B.G., Powers A.J., Sheikh A.Y., Lee P.H., Lobato R.L., Wong J.K. Resource use trends in extracorporeal membrane oxygenation in adults: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998–2009. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, vol. 148(2), pp. 416–421. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.033.
10. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Kirov M.Y., Fominskiy E.V., Karaskov A.M. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, vol. 31(1), pp. 291–308. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.029.
11. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 2012, vol. 367(14), pp. 1287–1296. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
12. Chang C.-H., Chen H.-C., Caffrey J.-L., et al. Survival Analysis After Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critically Ill Adults: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*, 2016, vol. 133(24), pp. 2423–2433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019143.
13. Overgaard C.B., Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*, 2008, vol. 118, pp. 1047–1056.
14. Dunser M.W., Hasibeder W.R. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*, 2009, vol. 24(5), pp. 293–316. doi: 10.1177/0885066609340519.
15. Rossini R., Valente S., Colivicchi F., Baldi C., Caldarola P., Chiappetta D., Cipriani M., Ferlini M., Gasparetto N., Gilardi R., Giubilato S., Imazio M., Marini M., Roncon L., di Uccio F.S., Somaschini A., Dini C.S., Trambaiolo P., Usmiani T., Gulizia M.M., Gabrielli D. ANMCO POSITION PAPER: Role of intra-aortic balloon pump in patients with acute advanced heart failure and cardiogenic shock. *Eur Heart J Suppl*, 2021, vol. 23(Suppl C), pp. 204–220. doi: 10.1093/eurheartj/suab074.

Поступила: 03.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1962>

РОЛЬ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ТЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.Н. Семененя, В.А. Переверзев

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
insemenenya@yandex.by

УДК 616.1-07-08-036:57.034

Ключевые слова: фазы Луны, сердечно-сосудистые заболевания, естественные космические поля, молекулярно-клеточные механизмы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. И.Н. Семененя, В.А. Переверзев. Роль ритмической организации биологических систем в возникновении и течении сердечно-сосудистых заболеваний. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1962–1969.

В статье обосновывается существенная роль естественных физических космопланетарных полей, в частности, связанных с Луной, в регуляции процессов жизнедеятельности в биологических системах любого уровня организации, включая человека, в норме и при различных заболеваниях. Приведены результаты исследований, продемонстрировавших изменения ряда физиологических и биохимических показателей организма человека в разные фазы лунного цикла. Обобщены возможные молекулярно-клеточные механизмы, через которые может реализовываться

влияние Луны на земные процессы. Представлены литературные данные, указывающие на существование взаимосвязей между фазами лунного цикла, возникновением и течением острых нарушений коронарного и мозгового кровотоков, острых расслоений аорты и некоторых других сердечно-сосудистых заболеваний. Указывается на целесообразность учета фаз лунного цикла и других космических факторов в организации оказания медицинской помощи пациентам кардиотерапевтического и кардиохирургического профилей.

ROLE OF RHYTHMIC ORGANIZATION OF BIOLOGICAL SYSTEMS IN THE ARISE AND COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES

I.N. Semeneniya, V.A. Pereverzev

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: phases of the Moon, cardiovascular diseases, natural cosmic fields, molecular and cellular mechanisms.

FOR REFERENCES. I. N. Semeneniya, V. A. Pereverzev. Role of rhythmic organization of biological systems in the arise and course of cardiovascular diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1962–1969.

The article substantiates the essential role of natural physical cosmoplanetary fields, in particular, those associated with the Moon, in the regulation of life processes in biological systems of any level of organization, including humans in normal and in various diseases. The results of studies demonstrating changes in several physiological and biochemical parameters of the human body in different phases of the lunar cycle are presented. The possible molecular and cellular mechanisms through which the influence

of the Moon on terrestrial processes can be realized are generalized. The literature data indicating the existence of interrelations between the phases of the lunar cycle, the occurrence and course of acute disorders of coronary and cerebral blood flow, acute aortic dissections and some other cardiovascular diseases are presented. The expediency of considering the phases of the lunar cycle and other cosmic factors in the organization of medical care for patients of cardiototherapy and cardiac surgery is indicated.

Введение

Биорегулирующая роль естественных космопланетарных полей

В настоящее время не вызывает сомнений, что ритмическая организация всех процессов на Земле имеет космические истоки. Естественные физические космопланетарные поля играют весьма важную роль в реализации процессов жизнедеятельности биологических систем любого уровня организации. И связано это с тем, что жизнь на Земле зарождалась и развивалась при непосредственном их регулирующем влиянии. Они же явились основой для формирования ритмической организации биологических систем. Естественные физические поля космопланетарного происхождения фактически играют роль внешних синхронизаторов эндогенной ритмики организма. Именно ритмическая организация космических процессов определяет периодическое изменение состояния любой планетарной, в том числе биологической, системы в пространственно-временном, структурно-функциональном и энергoinформационном аспектах. К настоящему времени известны многие природно-космические факторы, периоды действия которых совпадают с периодами различных биоритмов [1–4].

По мнению академика РАМН Д.С. Саркисова: «Собственные эндогенные биоритмы организма – это лишь фон, на котором развивается картина полноценной жизнедеятельности и который не обеспечивает последней, если он непрерывно не активизируется импульсами из окружающей среды» [5]. Еще более глубоко о проблеме взаимосвязи внешнесредовых факторов и живых организмов высказался выдающийся русский физиолог, «отец русской физиологии» И.М. Сеченов: «Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен; поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него. Так как без последней существование организма невозможно, то споры о том, что в жизни важнее – среда ли или самое тело, не имеют ни малейшего смысла» [6].

Известно, что в каждый данный момент космогеофизическая обстановка или параметры космопланетарных полей определяются активностью Солнца, взаимным расположением планет, положением Земли в секторной структуре межпланетного магнитного поля, фазами Луны, интенсивностью и составом галактического космического излучения и др. Это, в свою очередь, определяет параметры планетарных электромагнитных, магнитных, электрических, гравитационных, акустических и иных физических полей (возмож-

но, еще не известных науке), интенсивность корпускулярных потоков, электрические свойства биосферы, погодные условия на Земле и т. д. [1–3, 7, 8].

Сдвиги параметров физических полей в биосфере Земли могут изменять функциональную активность организмов, влияя на магнетитовые электромагниторецепторы, физико-химические свойства и конформацию молекул, в частности, через явления ядерного магнитного и электронного парамагнитного резонансов, электроакустические резонансы, циклотронные резонансы катионов, резонансы ДНК и других структур клетки, активность ферментов, скорость биохимических реакций, структуру и транспортные свойства клеточных мембран, активность электро- и хемоправляемых ионных каналов, экспрессию генов и клеточных рецепторов, возбудимость нейронов и др. [8–12].

Сдвиги параметров внешних физических полей сопряжены также с изменением параметров физических полей самого организма, т.е. эндогенных биологических полей, которые, как известно, играют важную роль в реализации практически всех процессов жизнедеятельности, обеспечивают своего рода полевую форму регуляции функций организма наряду с нервной, гуморальной и механической [12–15].

Лунно-земные связи, основные астрономические данные о Луне

Луна оказывает весьма существенное влияние на земные процессы. Так, например, основным фактором, определяющим возникновение приливов и отливов в морях и океанах на Земле, является гравитационное поле Луны. Под ее влиянием максимальная разница в уровне воды между приливом и отливом зарегистрирована на отметке 19,6 м (Атлантическое побережье Канады, залив Фанди), а колебания земной поверхности достигают 53,4 см. Своеобразные приливы и отливы наблюдаются и в живых организмах, сопровождаясь изменением процессов жизнедеятельности [2, 16].

Как космическое тело Луна, имеющая массу $7,35 \cdot 10^{22}$ кг (1,23% от массы Земли), движется вокруг Земли со средней скоростью 3681 км/ч (чуть больше 1 км/с) по эллиптической орбите. Наибольшее удаление Луны от Земли (апогей) составляет 406 800 км, а наименьшее (перигей) – 356 400 км. Среднее расстояние между центрами Земли и Луны равняется ~ 30 диаметров Земли. Период вращения Луны вокруг собственной оси равен периоду обращения ее по орбите. Это приводит к тому, что к Земле всегда обращена одна и та же сторона лунного диска [16, 17].



Изменения освещенности лунной поверхности Солнцем

Changes in the illumination of the lunar surface by the Sun

Выделяют несколько лунных периодов или месяцев [2, 16, 17]. Положение движущейся Луны среди звезд, повторяющееся из месяца в месяц с периодом 27,32 суток, называется сидерическим или звездным лунным периодом, в течение которого Луна совершает полный оборот вокруг Земли и занимает исходное положение относительно звёзд. Синодический лунный период, отражающий угловое расположение Луны по отношению к Солнцу и Земле и характеризующий полную смену лунных фаз, составляет в среднем 29,53 суток. Аномалистический месяц (27,55 суток) связан с последовательным прохождением Луны через перигей; тропический месяц (27,32 суток) – период обращения Луны вокруг Земли, отсчитываемый относительно точки весеннего равноденствия или период возвращения Луны к той же долготе; драконический или узловой месяц (27,21 суток) – это интервал времени между двумя последовательными прохождениями Луны через один из «узлов» ее орбиты, т. е. пересечение плоскостью лунной орбиты плоскости эклиптики – плоскости орбиты Земли вокруг Солнца.

В зависимости от положения Луны относительно Солнца и Земли наблюдается смена лунных фаз в рамках синодического месяца, т.е. периодическое изменение вида освещенной Солнцем части Луны. Продолжительность синодического месяца непостоянна из-за эллиптичности лунной орбиты и варьирует от 29,27 до 29,83 суток при средней продолжительности 29,53 суток. Синодический лунный месяц разделяется на четыре четверти – новолуние, первая четверть, полнолуние и последняя или третья четверть, каждая из которых длится ~ 7,38 суток, но их продолжительность немного колеблется из-за эллиптической формы орбиты Луны.

Исторически принято считать за начало синодического лунного цикла новолуние, когда Луна, Солнце и Земля оказываются на одной прямой линии. В момент новолуния Луна трудно различима, ее диск почти невидим, поскольку к Земле обращена неосвещенная сторона Луны. Наступление новолуния приходится на дневное время, поэтому момент этой части фазы трудно уловим

и устанавливается по астрономическим таблицам. Только ночью можно видеть узкий тонкий серп освещенного края поверхности лунного диска. Луну в этот период называют «растущей», «молодой», «прибывающей». Примерно через неделю после новолуния наступает следующая фаза – первая четверть. При этом лунный диск освещен почти наполовину. В конце 2-й недели после новолуния наступает период полнолуния. Диск Луны полностью освещен. Затем Луна постепенно убывает (убывающая Луна) и к концу недели после полнолуния лунный диск остается освещенным лишь наполовину – наступает последняя (третья) четверть. Через неделю после последней четверти убывающая Луна переходит в фазу новолуния и Луна на короткое время (момент наступления новолуния) перестает быть видимой (см. рисунок).

Используются и другие деления фаз лунного цикла. Так, распространенным является деление лунного цикла на 8 приблизительно одинаковых фаз: новолуние, молодая луна, первая четверть, прибывающая луна, полнолуние, убывающая луна, последняя четверть и старая луна.

В гавайской системе, например, насчитывается 30 фаз (по одной на день). Но наиболее распространенным в научных исследованиях по выяснению взаимосвязи фаз лунного цикла и разнообразных процессов на Земле является деление лунного цикла на упомянутые 4 основные фазы [2].

Влияние Луны на процессы жизнедеятельности, заболеваемость и смертность людей, изучается в рамках такого научно-практического направления как селеномедицина (Селена – богиня Луны в греческой мифологии). В селеномедицине выделяются даже такие узкие направления как селеносуцидология, селеноэпилептология и др. Многочисленными исследованиями обнаружены взаимосвязи фаз лунного цикла с возбудимостью нервной системы, раздражительностью, работоспособностью, частотой приступов эпилепсии, обострений шизофрении, проявлений сомнамбулизма, вкусовой чувствительностью, силой иммунного ответа, частотой рождения детей, числом преступлений (насилия, грабежи, кражи, фатальные автокатастрофы, убийства) и др. Обнаружены гены, которые синхронизируют протекание различных биологических процессов у животных с фазами Луны [2, 18–20].

Многочисленными исследованиями установлено, что дни новолуния и полнолуния заметно отличаются по многим физиологическим и биохимическим показателям. Так, например, оценка состояния сердечно-сосудистой системы у 76 студентов мужского пола (возраст $23,7 \pm 1,7$ лет) показала, что в покое систолическое и среднее артериаль-

ное давление (АД) были достоверно ниже (на 5 мм рт. ст.) в новолуние и полнолуние по сравнению с первой и последней четвертями лунного цикла. Различий по частоте сердечных сокращений (ЧСС) выявлено не было. Кроме того, пиковое систолическое АД и пиковая ЧСС после степ-теста были ниже в новолуние и полнолуние по сравнению с первой и последней четвертями лунного цикла – в среднем на 5 мм рт. ст. и 4 удара в минуту соответственно. Восстановление ЧСС после степ-теста происходило быстрее в фазы новолуния и полнолуния по сравнению с первой и последней четвертями лунного цикла [21].

Содержание мелатонина, тестостерона и нейтрофилов в крови у относительно здоровых мужчин утром и вечером оказалось более низким в полнолуние по сравнению с новолунием. В то же время уровень кортизола и содержание гемоглобина в этих исследованиях были более высокими в полнолуние, чем в новолуние [22].

Обнаружено, что у пациентов обоего пола с сахарным диабетом 2 типа уровни глюкозы, альфа-фактора некроза опухолей, малонового диальдегида в плазме крови, а также средняя ЧСС во время статических упражнений, температура тыльной и подошвенной поверхностей стоп в новолуние и полнолуние были существенно выше, чем в фазы первой и последней четвертей лунного цикла. Обратную корреляцию проявляла активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [23, 24].

Белорусскими фармакологами, сотрудниками кафедры фармакологии Минского государственного медицинского института и Института биоорганической химии НАН Беларуси, еще в конце 1970-х годов была обнаружена зависимость фармакологических эффектов некоторых лекарственных средств и новых исследуемых веществ от фаз лунного цикла. Так, на модели асептического воспаления у крыс было обнаружено, что достаточно выраженная и устойчиво проявляющаяся противовоспалительная активность ацетилсалициловой кислоты, преднизолона и некоторых гетеростероидов отсутствовала при введении препаратов животным за 2–3 дня до ново- и, особенно, полнолуния. Более того, в ряде опытов в эти даты выявлено даже усиление воспалительного процесса под влиянием указанных противовоспалительных средств [25].

Сдвиги параметров магнитного поля Земли (геомагнитного поля), на которые влияет и Луна, сопряжены с изменениями гемоклагуляции, микроциркуляции, проницаемости сосудов, нарушениями сердечного ритма и др. [26, 27]. В то же время есть работы, в которых связь между фазами лунного цикла и различными заболеваниями не выявляется.

Сердечно-сосудистые заболевания и фазы Луны

Острые нарушения коронарного кровообращения

В 1982 г. были опубликованы данные о том, что при длительном наблюдении (в течение 21 года) за возникновением инфаркта миокарда у людей был выявлен биоритм с периодом в 27,322 дня в заболеваемости и смертности от этого заболевания. Автор связал обнаруженный им ритм с тропическим или драконическим лунным месяцем [28].

В течение 1964–1975 гг. в г. Киеве была изучена обращаемость за скорой медицинской помощью по поводу острого инфаркта миокарда (19 950 случаев) и приступов стенокардии (52 700 случаев) в сопоставлении с лунными фазами. Оказалось, что в даты полнолуния и последней четверти наблюдается самая высокая обращаемость по поводу инфаркта миокарда – 111,3% и 109,5% соответственно, если принять среднесуточную обращаемость за весь период наблюдения за 100%. При стенокардии различия были существенно менее значимыми [29].

В крупном исследовании, охватившем 23-й летний период с 1 января 1985 года по 31 декабря 2007 года, было проведено сопоставление времени появления симптомов острого инфаркта миокарда по данным госпитализации 15 985 пациентов с фазами Лунного цикла. В результате было обнаружено, что в первые три дня после новолуния число госпитализированных пациентов заметно снижается, а в день, предшествующий новолунию, – возрастает. Авторы делают вывод, что три дня, следующие за новолунием, могут быть «кардиопротекторным» временем в отношении возникновения острого инфаркта миокарда [30].

Анализ 52 858 карт скорой медицинской помощи в г. Можги (Удмуртская Республика, Российская Федерация) за 2009 и 2010 годы (численность населения г. Можги по данным переписи 2010 г. составляла 47 961 человек) показал, что в новолуние и полнолуние значительно увеличивается количество вызовов с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС). Однако существенной разницы между числом вызовов скорой помощи в новолуние и полнолуние при ОКС не выявлено. В структуре всех вызовов скорой помощи ОКС составлял 1,48% [31].

Изучалось влияние параметров гравитационного поля Луны на возникновение острого инфаркта миокарда у 1369 пациентов с 1984 по 1997 годы. Исследования показали, что, в периоды более слабой гравитации, когда расстояние между центрами Земли и Луны, при движении последней от перигея к апогею, увеличивается и превышает 399 864 км,

значительно возрастает число пациентов с острым инфарктом миокарда [32].

Проанализированы случаи госпитализации в стационары Индии в дни полнолуния и новолуния пациентов с острыми коронарными событиями (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) в период с 1999 по 2001 годы. Оказалось, что в дни новолуния число госпитализаций существенно выше, чем в дни полнолуния ($p < 0,01$) [33].

Острые нарушения мозгового кровообращения

Анализ карт скорой медицинской помощи в г. Можги Российской Федерации за 2009 и 2010 годы показал, что в новолуние и полнолуние значительно увеличивается количество вызовов с диагнозами острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Число вызовов скорой помощи при ОНМК преобладало в полнолуние по сравнению с новолунием. В структуре всех вызовов скорой помощи ОНМК составляли 1,90% [31].

При анализе историй болезни 402 пациентов в возрасте от 20 до 102 лет (женщины – 49,8%), перенесших инсульт (ишемический – 90,5% пациентов, геморрагический – 9,5% пациентов) установлено, что в течение последней четверти лунного цикла инсульты в бассейне передней мозговой артерии составляли 70% ($p < 0,05$) по сравнению с инсультами другой локализации [34].

Проанализированы данные пациентов, госпитализированных с первым в своей жизни нарушением мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки) в дочернюю больницу Пекинского университета традиционной китайской медицины в течение 2002–2015 годов. Время начала инсульта было отнесено к четырем основным фазам Луны. Было оценено в общей сложности 5965 пациентов (4909 – с ишемическим инсультом, 754 – с геморрагическим, 302 – с транзиторными ишемическими атаками). Обнаружены гендерные различия в частоте госпитализации пациентов с ишемическим инсультом. Так, выявлено, что в новолуние было госпитализировано больше пациентов женского пола, чем в первой и третьей четвертях, в то время как пациентов мужского пола в новолуние было госпитализировано существенно меньше, чем в первой и третьей четвертях. Разница по числу госпитализаций женщин (больше) и мужчин (меньше) с ишемическим инсультом в новолуние весьма существенна ($p < 0,01$). Гендерных различий при геморрагических инсультах и транзиторных ишемических атаках выявлено не было. Авторы делают вывод, что фаза новолуния является более безопасной для мужчин в от-

ношении возникновения ишемических инсультов, чем для женщин [35].

Проведен анализ взаимосвязи дат госпитализации 3492 пациентов с нарушениями мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки) в Королевскую больницу Мельбурна за период 2004–2011 годов. Из них 2202 (63,1%) поступили с ишемическим инсультом, 632 (18,1%) – с геморрагическим, 658 (18,8%) – с транзиторными ишемическими атаками. Результаты анализа показали, что внутримозговые кровоизлияния значительно чаще происходили в первую четверть лунного цикла по сравнению с новолунием, а для ишемических инсультов не выявлено взаимосвязи их развития с лунными фазами. В то же время количество случаев с транзиторными ишемическими атаками больше наблюдается в первую четверть и полнолуние, чем в новолуние [36].

При изучении зависимости частоты разрыва внутричерепных аневризм (ЧРВА) от фаз лунного цикла в Ливане, Австрии и Германии, оказалось, что в Ливане ЧРВА была существенно выше ($p < 0,001$) во время новолуния по сравнению с другими фазами лунного цикла (рассматривалось 8 фаз лунного цикла), а в Австрии и Германии различий не обнаружено [37]. В других исследованиях ЧРВА была значительно выше ($p < 0,001$) в новолуние и полнолуние по сравнению с другими фазами лунного цикла, а наибольшая частота разрыва субарахноидальных аневризм наблюдалась в фазу новолуния ($p < 0,001$) [38, 39].

При анализе 7219 госпитализаций в период с 1 января 1993 года по 30 сентября 2006 года, включающих 167 полных лунных циклов, обнаружено, что количество пациентов с инсультом было равномерно распределено по фазам Луны. В то же время госпитализации пациентов, которым был поставлен диагноз «необъяснимые с медицинской точки зрения симптомы, похожие на инсульт, были значительно чаще во время фаз полнолуния ($p < 0,05$) [40].

Острое расслоение аорты

Одним из серьезных заболеваний крупных сосудов является острое расслоение или диссекция аорты. Эта грубая патология развивается в результате неполного разрыва или надрыва интимы, после чего кровь под высоким давлением начинает распространяться между слоями стенки аорты, расслаивая ее.

Проанализированы 2995 случаев проведения операций по поводу острой диссекции аорты типа А (расслоение восходящего отдела аорты) с фазами лунного цикла в северных европейских странах. Установлено, что наи-

большее количество операций проведено во время полнолуния, что, по мнению авторов, связано с недосыпанием в эту фазу лунного цикла, приводящим к повышению артериального давления, которое и провоцирует расслоение стенки аорты [41]. Рядом исследований показано, что во время полнолуния время засыпания увеличивается на 5 минут, а общая продолжительность сна снижается почти на 20 минут, составляя в среднем 6 ч 41 мин (в новолуние – 7 ч 00 мин, $p < 0,001$) [42, 43]. При этом в полнолуние, по сравнению с новолунием, в крови уменьшается уровень гормона мелатонина, способствующего засыпанию [42, 44]. Такие данные, коррелируют с известными фактами повышения возбудимости нервной системы в полнолуние. Кроме того, в полнолуние по утрам у обследуемых отмечалась большая усталость, чем в новолуние [43].

Сопоставление дат начала острого расслоения аорты типа А с фазами лунного цикла у 1642 пациентов, поступивших на лечение в специализированные центры США и Китая, также показало существенное возрастание случаев этого заболевания в фазу полнолуния [45].

В то же время выявлено, что после кардиохирургических операций, проведенных по поводу расслоения восходящей аорты (из них 101 случай с сопутствующими операциями на аортальном клапане и/или коронарным шунтированием) в фазу полнолуния в период с января 1996 по декабрь 2011 года (средний возраст оперируемых – 59,5 лет, мужчин – 65,7%), отмечался сниженный риск летального исхода и более короткий период нахождения пациентов в стационарах перед выпиской [46].

Иные сердечно-сосудистые заболевания

Турецкими исследователями выявлена взаимосвязь между возникновением приступов мигрени у детей в возрасте 8–17 лет, находящихся под наблюдением в детской неврологической клинике медицинского факультета Университета Балыкесир, и фазами Луны. Исследование проведено в период с 01.09.2019 по 01.09.2021. В гендерном составе преобладали лица женского пола. Выявлено, что частота приступов была самой высокой в новолуние и третью четверть, а самой низкой – в полнолуние. Самыми короткими приступы были в полнолуние, а самыми продолжительными – в первой четверти. В то же время головная боль была наиболее выражена в полнолуние и первой четверти [47].

Анализ 1437 случаев внезапной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях (627 мужчин и 810 женщин), произошедших

в течение 9 лет, показал, что имеется два достоверно различающихся максимума и два минимума смертности в течение лунного цикла. Первый максимум смертности приходился на 1–2-й дни до первой четверти, а второй – на 2–3-й дни до фазы последней четверти. Первый минимум смертности наступает примерно за 3 дня до полнолуния, а второй – за день до новолуния. Максимумы смертей связаны с увеличением, а минимумы – с понижением напряженности магнитного поля Земли. Различия между максимумами и минимумами смертности высокодостоверны ($p < 0,01$) [48, 49].

При анализе историй болезни 447 пациентов, госпитализированных с желудочно-кишечными кровотечениями в течение двух лет, было обнаружено, что число госпитализаций растет во время полнолуния, причем в большей степени это касается мужчин и пациентов с кровотечением из варикозно-расширенных вен различных отделов желудочно-кишечного тракта [50].

Заключение

Накопленные к настоящему времени сведения о взаимосвязи фаз лунного цикла с возникновением и течением ряда сердечно-сосудистых заболеваний у человека указывают на несомненную связь космофизических факторов с функционированием сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии через различные молекулярно-клеточные механизмы. В то же время обращает на себя внимание неполное совпадение выявленных закономерностей в разных исследованиях. Это может быть связано с тем, что фазы Луны часто попадают в иные космогеофизические условия, что и накладывает отпечаток на воспроизводимость результатов наблюдений. Так, например, фаза полнолуния может попадать в периоды максимумов или минимумов солнечной активности, различного взаимного расположения планет и положения Земли в секторах положительной или отрицательной полярности межпланетного магнитного поля и др. Поэтому всегда необходим многофакторный анализ и выявление интегральных результирующих показателей космопланетарных полей, которые и необходимо сопоставлять с изучаемыми явлениями и процессами. Понятно, что на воспроизводимость результатов оказывают влияние, и различные географические регионы Земли, в которых проводятся исследования, сезоны года, разные этногенетические популяции людей и т.д.

Тем не менее, совершенно очевидно, что фазы Луны, как и другие космогеофизические факторы, оказывают несомненное влияние на состояние здоровья человека, сопряжены с его биоритмами, что желательно учитывать

при решении вопросов организации медицинской помощи населению, проведении профилактических и терапевтических мероприятий с целью повышения их эффективности. Однако за этим стоит огромная и кропотливая работа, которая, тем не менее, позволит значительно углубить наши представления о биологической организации человека, его взаимосвязях с окружающей

средой, повысить точность вероятностного прогнозирования острых сердечно-сосудистых событий и других острых ситуаций медицинского и социального значения в жизни человека.

Источник финансирования: нет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Chizhevskij A.L. *Zemnoe echo solnechnykh burj* [Earth's echo of solar storms]. Moskva : Mysl', 1976, 367 p. (in Russian).
- Dubrov A.P. *Lunnye ritmy u cheloveka (Kratkij ocherk po selenomedicine)* [Lunar rhythms in humans (A brief essay on selenomedicine)]. Moskva : Medicina, 1990, 160 p. (in Russian).
- Vladimirov B.M., Temur'yanc N.A., Martynuk V.S. *Kosmicheskaya pogoda i nasha zhizn'* [Space weather and our life]. — Fryazino : Vek 2, 2004, 224 p. (in Russian).
- Semenyina I.N. Kosmos kak kolybel' chelovechestva, regulator ego aktivnosti i zdorov'ya [Space as the cradle of humanity, the regulator of its activity and health]. *Ohrana truda. Tekhnologii bezopasnosti*, 2015, no. 8, pp. 40–43, no. 9, pp. 52–55. (in Russian).
- Sarkisov D.S. *Ocherki po strukturnym osnovam gomeostaza* [Essays on the structural foundations of homeostasis]. Moskva : Medicina, 1977, 352 p. (in Russian).
- Sechenov I.M. *Izbrannye proizvedeniya: v 2 t.* [Selected works: in 2 vols]. Moskva : Izd-vo AN SSSR, 1952, vol. 1, p. 533. (in Russian).
- Habarova O.V. Vliyaniye kosmofizicheskikh faktorov na biosferu [The influence of cosmophysical factors on the biosphere]. *Biomed tekhnol i radioelektron*, 2002, no. 2, pp. 25–39. (in Russian).
- Odincov V.I., Konradov A.A. Rol' sektornoj struktury mezplanetnogo magnitnogo polya v geofizicheskikh, fiziko-himicheskikh i biofizicheskikh processah [The role of the sector structure of the interplanetary magnetic field in geophysical, physico-chemical and biophysical processes]. *Geofizicheskie processy i biosfera*, 2005, vol. 4, no. 1–2, pp. 5–17. (in Russian).
- Shnol' S.E. Kosmofizicheskie efekty v processah raznoy prirody [Cosmophysical effects in processes of different nature]. *Biofizika*, 2001, no. 5, pp. 773–774. (in Russian).
- Stanko V.I., Markov G.P. *Astrologiya i YAMR* [Astrology and NMR]. Moskva : Znanie, 1991, 64 p. (Novoe v zhizni, nauke, tekhnike. Ser. "Fizika", no. 5). (in Russian).
- Sidyakin V.G., Temur'yanc N.A., Melnichenko E.V., Korenyuk I.I. Svyaz' vyzvannoj aktivnosti neironov motornoj kory s geomagnitnymi vozmushcheniyami [The relationship of the evoked activity of motor cortex neurons with geomagnetic disturbances]. *Problemy kosmicheskoy biologii*, vol. 65. *Biofizicheskie i klinicheskie aspekty geliobiologii* : sb. nauch. tr. Leningrad : Nauka, 1989, pp. 81–87. (in Russian).
- Semenyina I.N. Fenomen zhizni v aspekte polevoj organizatsii prirody [The phenomenon of life in the aspect of the field organization of nature]. *Grodno*, 1997, 47 p. (in Russian).
- Gulyaev Yu.V., Godik E.E. Fizicheskie polya biologicheskikh ob'ektov [Physical fields of biological objects]. *Kibernetika zhivogo : Biologiya i informatsiya*. Moskva : Nauka, 1984, pp. 111–117. (in Russian).
- Gurvich A.G. *Principy analiticheskoy biologii i teorii kletочnykh polej* [Principles of analytical biology and theory of cell fields]. Moskva : Nauka, 1991, 288 p. (in Russian).
- Kaznacheev V.P., Mihajlova L.P. *Bioinformatsionnaya funktsiya estestvennykh elektromagnitnykh polej* [Bioinformatic function of natural electromagnetic fields]. Novosibirsk : Nauka, 1985, 182 p. (in Russian).
- Shen' A. *Kosmografiya* [Cosmography]. Moskva : MCNMO, 2019, 56 p. (in Russian).
- Mukushev B.A., Mukushev M.A. Harakteristiki gravitatsionnykh polej nebesnykh tel [Characteristics of gravitational fields of celestial bodies]. *Potentsial. Matematika. Fizika. Informatika*, 2016, vol. 138, no. 6, pp. 34–42. (in Russian).
- Zimecki M. The lunar cycle: effects on human and animal behavior and physiology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2006, vol. 60, pp. 1–7.
- Chen J., Katada Y., Okimura K., Yamaguchi T., Guh Y.-J., Nakayama T., Maruyama M., Furukawa Y., Nakane Y., Yamamoto N., Sato Y., Ando H., Sugimura A., Tabata K., Sato A., Yoshimura T. Prostaglandin E₂ synchronizes lunar-regulated beach spawning in grass puffers. *Curr Biol*, 2022, vol. 32(22), pp. e4881–e4889. doi: 10.1016/j.cub.2022.09.062.
- Andreatta G., Tessmar-Raible K. The Still Dark Side of the Moon: Molecular Mechanisms of Lunar-Controlled Rhythms and Clocks. *J Mol Biol*, 2020, vol. 432, no. 12, pp. 3525–3546. doi: 10.1016/j.jmb.2020.03.009.
- Chakraborty U., Ghosh T. A study on the physical fitness index, heart rate and blood pressure in different phases of lunar month on male human subjects. *Int J Biometeorol*, 2013, vol. 57, no. 5, pp. 769–774. doi: 10.1007/s00484-012-0605-z.
- Dergaa I., Romdhani M., Fessi M.S., Ben Saad H., Varma A., Ben Salem A., Gadhavi B., Chaabane M., Souissi N., Hammouda O. Does lunar cycle affect biological parameters in young healthy men? *Chronobiol Int*, 2021, vol. 38, no. 6, pp. 933–940. doi: 10.1080/07420528.2021.1897609.
- Chowdhury S.D., Pramanik S., Bhattacharjee K., Mondal L.K. Effects of lunar cycle on fasting plasma glucose, heart rate and blood pressure in type 2 diabetic patients. *Chronobiol Int*, 2021, vol. 38, no. 2, pp. 270–277. doi: 10.1080/07420528.2020.1842754.
- Bhattacharjee K., Pramanik S., Chowdhury S.D., Basu B.R., Mondal L.K. Effects of Lunar Phases on Foot Temperature, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetic Subjects [electronic resource]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets : Online ahead of print*, 2022, Dec 5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475336/>. (accessed 10.02.2023).
- Kuz'mickij B.B., Volynec B.A., Mizulo N.A. Bioritmy nizkoy chastoty i protivovospalitel'naya aktivnost' novykh heterosteroidov i izvestnykh preparatov [Low frequency biorhythms and anti-inflammatory activity of new heterosteroids and known drugs]. *Hronobiologiya i hronopatologiya* : tez. dokl. Vsesoyuz. konf. (Moskva, 25–27 noyab. 1981 g.), Moskva, 1981, p. 142. (in Russian).
- Rozhdvestvenskaya E.D., Pyl'skaya O.P., Lyamova G.V. Geliobiologicheskie issledovaniya v kardiologii kak metod izucheniya zakonomernostey raspredeleniya serdechno-sosudistyykh katastrof v ih svyazi s geliogeofizicheskimi faktorami [Heliobiological studies in cardiology as a method of studying the patterns of distribution of Cardiovascular Catastrophes in their Connection with heliogeophysical factors]. *Problemy kosmicheskoy biologii*, vol. 65. *Biofizicheskie i klinicheskie aspekty geliobiologii* : sb. nauch. tr. Leningrad : Nauka, 1989, pp. 15–23. (in Russian).
- Novikova K.F., Sklyar A.P., Il'kov L.N., Povolockaya N.P., Gavrikov N.A. Vliyaniye solnechnoy aktivnosti na gemokoagulyatsiyu i chastotu subkon'yunktival'nykh krovoizliyanij u bol'nykh s patologiej organov krovoobrashcheniya [The effect of solar activity on hemocoagulation and the frequency of subconjunctival hemorrhages in patients with circulatory pathology]. *Problemy kosmicheskoy biologii*, vol. 65. *Biofizicheskie i klinicheskie aspekty geliobiologii* : sb. nauch. tr. Leningrad : Nauka, 1989, pp. 23–36. (in Russian).
- Shtekmesser G. Cikl skloneniya Luny ili komponent datchika vremeni do sih por neizvestnogo dlitel'no-vremennogo ritma u zhivotnykh i lyudej [The moon's declination cycle or a component of a time sensor of a hitherto unknown long-time rhythm in animals and humans]. *Hronobiologiya i hronomeditsina* : sb. nauch. tr. Tyumen', 1982, pp. 26–27. (in Russian).
- Nikberg I.M. O ciklichnosti obostrenij ishemicheskoy bolezni serdca i vozmozhnoye svyazi s fazami Luny [Features of exacerbations of coronary heart disease and its possible connection with the phases of the Moon]. *Gigiena okruzhayushchej sredy* : tez. dokl. resp. nauch. konf. Kiev, 1984, pp. 160–161. (in Russian).
- Wende R., von Klot S., Kirchberger I., Kuch B., von Scheidt W., Peters A., Meisinger C. The influence of lunar phases on the occurrence of myocardial infarction: fact or myth? The MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 268–274. doi: 10.1177/2047487312438193.
- Karpushkina T.V. Vliyaniye lunnykh ritmov na serdechno-sosudistuyu sistemu [The influence of lunar rhythm on the cardiovascular system]. *Uspehi sovrem. estestvoznaniya*, 2013, no. 9, pp. 47–48. (in Russian).
- Wake R., Yoshikawa J., Haze K., Otani S., Yoshimura T., Toda I., Nishimoto M., Kawarabayashi T., Tanaka A., Shimada K., Iida H., Takeuchi K., Yoshiyama M. The gravitation of the moon plays pivotal roles in the occurrence of the acute myocardial infarction. *Environ Health Insights*, 2008, no. 1, pp. 63–66. doi: 10.4137/ehi.s900.
- Oomman A., Ramachandran P., Subramanian P., Nagaraj B. A novel trigger for acute coronary syndromes: the effect of lunar cycles on the incidence and in-hospital

- prognosis of acute coronary syndromes--a 3-year retrospective study. *J Indian Med Assoc*, 2003, vol. 101, no. 4, pp. 227–228.
34. Zareba K., Lasek-Bal A., Student S. The influence of selected meteorological factors on the prevalence and course of stroke. *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 57, no. 11, p. 1216. doi: 10.3390/medicina57111216. doi: 10.3390/medicina57111216.
 35. Wang R.R., Hao Y., Chen J., Wang M.Q., Zheng R.Y., Shi L.S., He J. Sex differences in the effects of the moon on ischemic stroke incidence: new findings from Beijing, China. *Chronobiol Int*, 2020, vol. 37, no. 6, pp. 935–945. doi: 10.1080/07420528.2019.1696811.
 36. Mao Y., Schnytzer Y., Busija L., Churilov L., Davis S., Yan B. "MOONSTROKE": Lunar patterns of stroke occurrence combined with circadian and seasonal rhythmicity - A hospital based study. *Chronobiol Int*, 2015, vol. 32, no. 7, pp. 881–888. doi: 10.3109/07420528.2015.1049614.
 37. Bunevicius A., Gendvilaitė A., Deltuva V.P., Tamasauskas A. The association between lunar phase and intracranial aneurysm rupture: Myth or reality? Own data and systematic review. *BMC Neurol*, 2017, vol. 17, no. 1, p. 99. doi: 10.1186/s12883-017-0879-1.
 38. Banfield J.C., Abdolell M., Shankar J.S. Secular pattern of aneurysmal rupture with the lunar cycle and season. *Interv Neuroradiol*, 2017, vol. 23, no. 1, pp. 60–63. doi: 10.1177/1591019916675632.
 39. Ali Y., Rahme R., Matar N., Ibrahim I., Menassa-Moussa L., Maarawi J., Rizk T., Nohra G., Okais N., Samaha E., Moussa R. Impact of the lunar cycle on the incidence of intracranial aneurysm rupture: myth or reality? *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, vol. 110, no. 5, pp. 462–465. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.001.
 40. Ahmad F., Quinn T.J., Dawson J., Walters M. A link between lunar phase and medically unexplained stroke symptoms: an unearthly influence? *J Psychosom Res*, 2008, vol. 65, no. 2, pp. 131–133. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.011.
 41. Bjursten H., Åström D.O., Nozohoor S., Ahmad K., Tang M., Bjurbom M., Hansson E.C., Jeppsson A., Møller C.J.H., Jormalainen M., Juvonen T., Mennander A., Olsen P.S., Olsson C., Ahlsson A., Oudin A., Pan E., Raivio P., Wickbom A., Sjögren J., Geirsson A., Gudbjartsson T., Zindovic I. Once after a full moon: acute type A aortic dissection and lunar phases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, vol. 34, no. 1, pp. 105–110. doi: 10.1093/icvts/ivab220.
 42. Cajochen C., Altanay-Ekici S., Münch M., Frey S., Knoblauch V., Wirz-Justice A. Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Curr Biol*, 2013, vol. 23, no. 15, pp. 1485–1488. doi: 10.1016/j.cub.2013.06.029.
 43. Rösli M., Jüni P., Braun-Fahrlander C., Brinkhof M.W.G., Low N., Egger M. Sleepless night, the moon is bright: longitudinal study of lunar phase and sleep. *J Sleep Res*, 2006, vol. 15, no. 2, pp. 149–153. doi: 10.1111/j.1365-2869.2006.00520.x.
 44. Hartstein L.E., Wright K.P., Akacem L.D., Behn C.D., LeBourgeois M.K. Evidence of circalunar rhythmicity in young children's evening melatonin levels. *J Sleep Res*, 2023, vol. 32, no. 2, e13635. doi: 10.1111/jsr.13635.
 45. Ma W.-G., Li B., Zhang W., Sarkar A.E.H., Tufail R., Peters S., Zheng J., Zafar M.A., Ziganshin B.A., Zhu J.-M., Sun L.-Z., Eleftheriades J.A. Chronologic and climatic factors of acute aortic dissection: Study of 1642 patients in two continents. *Ann Thorac Surg*, 2020, vol. 110, no. 2, pp. 575–581. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.013.
 46. Shuhaiber J.H., Fava J.L., Shin T., Dobrilovic N., Ehsan A., Bert A., Sellke F. The influence of seasons and lunar cycle on hospital outcomes following ascending aortic dissection repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 818–822. doi: 10.1093/icvts/ivt299.
 47. Aydin H., Bucak I.H. The effect of the lunar cycle on migraine: preliminary findings from a retrospective study. *Acta Neurol Belg*, 2022, vol. 122, no. 6, pp. 1583–1588. doi: 10.1007/s13760-022-02073-1.
 48. Sitar J. The causality of lunar changes on cardiovascular mortality. *Cas Lek Cesk*, 1990, vol. 129, no. 45, pp. 1425–1430.
 49. Sitar J., Strestík J. Short-term changes in cardiovascular mortality rates during a synodic month. *Cas Lek Cesk*, 1993, vol. 132, no. 23, pp. 719–720.
 50. Román E.M., Soriano G., Fuentes M., Gálvez M.L., Fernández C. The influence of the full moon on the number of admissions related to gastrointestinal bleeding. *Int J Nurs Pract*, 2004, vol. 10, no. 6, pp. 292–296. doi: 10.1111/j.1440-172x.2004.00492.x.

Посмьнула: 14.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1970>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ DSG2

Е.А. Завалей¹, И.А. Гребенюк¹, Е.К. Курлянская¹, А.А. Ефимова¹, А.М. Трошина¹,
В.С. Худницкая¹, О.Г. Шатова¹, Т.А. Дубовик¹, Л.В. Рачок², Н.Н. Чакова³

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь²

ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси»³

dr.ira.larina@gmail.com

УДК 616.127-021.3-091.8-06:575.224.22

Ключевые слова: кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия, желудочковые аритмии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.А. Завалей, И.А. Гребенюк, Е.К. Курлянская, А.А. Ефимова, А.М. Трошина, В.С. Худницкая, О.Г. Шатова, Т.А. Дубовик, Л.В. Рачок, Н.Н. Чакова. Клинический случай бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатии, ассоциированной с мутацией в гене DSG2. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1970–1974.

В статье представлен клинический случай пациента с бивентрикулярной формой аритмогенной кардиомиопатии, ассоциированной с мутацией в гене DSG2. Морфологическая реализация данной мутации связана с фиброзно-жировым замещением миокарда обоих желудочков сердца. Клинически данная форма аритмогенной кардиомиопатии проявляется развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма и ассоциирована с высоким риском развития бивентрикулярной сердечной недостаточности с тенденцией к прогрессирующему снижению сократи-

тельной способности миокарда. Поражение лиц молодого трудоспособного возраста, наследственная детерминированность и неблагоприятный прогноз выживаемости актуализирует важность диагностической настороженности при обследовании молодых пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и клиникой пресинкопальных и/или синкопальных состояний. Рассмотрены основные вопросы диагностики заболевания, критерии постановки диагноза, актуальные принципы лечения и профилактики внезапной сердечной смерти на примере клинического случая.

A MEDICAL CASE OF BIVENTRICULAR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH A MUTATION IN DSG2 GENE

E.A. Zavaley¹, I.A. Grebeniuk¹, E.K. Kurlyanskaya¹, A.A. Efimova¹, A.M. Troshyna¹,
V.S. Khudnitskaya¹, O.G. Shatova¹, T.A. Dubovik¹, L.V. Rachok², N.N. Chakova³

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus²

State Scientific Institution «The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus»³

Key words: cardiomyopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy, ventricular arrhythmias.

FOR REFERENCES. E.A. Zavaley, I.A. Grebeniuk, E.K. Kurlyanskaya, A.A. Efimova, A.M. Troshyna, V.S. Khudnitskaya, O.G. Shatova, T.A. Dubovik, L.V. Rachok, N.N. Chakova. A medical case of biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy associated with a mutation in DSG2 gene. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1970–1974.

This article describes clinical observation over a patient with a biventricular form of arrhythmogenic cardiomyopathy associated with a mutation in DSG2 gene. The morphological realization of this mutation is associated with fibrous-fat replacement of the myocardium of both ventricles of the heart, which is clinically manifested by the development of life-threatening ventricular arrhythmias and a high risk of biventricular heart failure with a tendency to a progressive decrease in myocardial contractility.

The affect on young people of working age, hereditary determinism and an unfavorable prognosis of survival actualizes the importance of diagnostic alertness in the examination of young patients with a clinical picture including ventricular arrhythmias, presyncope, syncope conditions and sudden cardiac death. The main issues of diagnosis, criteria for diagnosis in accordance with the Padua criteria (2020), current principles of treatment and prevention of sudden cardiac death are considered.

Введение

Термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» (АДПЖ) был введен в 1997 году G. Fontaine. и подразумевал под собой наличие фиброзно-жирового замещения миокарда исключительно правого желудочка в качестве основного провоцирующего фактора развития желудочковых нарушений ритма. В результате совершенствования методов диагностики заболеваний сердца и широкого внедрения метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) в кардиологическую практику, у пациентов с первично диагностированной АДПЖ в ряде случаев было выявлено также наличие поражения миокарда левого желудочка, что привело к расширению понятия АДПЖ до «аритмогенной кардиомиопатии» (АКМП) с выделением праводоминантного, леводоминантного и бивентрикулярного фенотипов [13].

АКМП – это наследственное заболевание, в основе которого в большинстве случаев лежат генетические аномалии синтеза белков кардиальных десмосом [1]. Данная патология чаще имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Распространенность в популяции колеблется от 1:1000 до 1:5000 с преобладанием среди пробандов лиц мужского пола и клинической манифестацией в молодом возрасте (от 20 до 40 лет) [4, 18]. Средний риск развития желудочковых нарушений ритма у пациентов с АКМП колеблется от 3,7 до 10,6% [9].

В большинстве случаев причиной развития АКМП является наличие мутаций в генах, ответственных за синтез белков десмосом. Проведенные исследования продемонстрировали частую встречаемость (до 25% случаев) бивентрикулярного фенотипа АКМП у лиц с мутацией в гене DSG2, ответственным за синтез белка десмоглеина-2 (ДСГ-2) [14, 15]. Белок ДСГ2 содержит в своей структуре 1118 аминокислот, а его молекулярная масса составляет 122,2 кДа [5]. ДСГ2 является структурным белком в составе десмосом миокарда и отвечает за механическую и электрическую связь кардиомиоцитов между собой [6]. Нарушение его структуры приводит к снижению прочности межклеточных соединений миокарда и фиброзно-жировому замещению травмированных зон, что проявляется развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма и сердечной недостаточности [2, 8].

Как правило, клиническая картина АКМП характеризуется наличием эпизодов учащенного сердцебиения, которые могут сопровождаться головокружением, пресинкопальными и/или синкопальными состояниями, что связано с развитием желудочковых нарушений ритма, ассоциированных с высоким риском внезапной сердечной смерти [7, 9]. На-

личие бивентрикулярного фенотипа АКМП может также проявляться признаками наличия сердечной недостаточности с клиникой одышки и оте́чного синдрома [17, 19].

На сегодняшний день отсутствует метод диагностики АКМП, который может выступать в качестве «золотого стандарта». Однако, в 2020 году международной группой экспертов были представлены Паддуанские критерии диагностики, которые в значительной степени облегчают постановку диагноза АКМП с уточнением её фенотипической формы (праводоминантная, леводоминантная, бивентрикулярная). Данные критерии базируются на оценке семейного анамнеза, данных электрокардиографии (оценка параметров реполяризации и депполяризации желудочков, желудочковых нарушений ритма), трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ сердца и эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) (наличие структурных и морфофункциональных аномалий желудочков сердца), а также результатов генотипирования [12, 13, 16]. Генетическое типирование имеет особую ценность у пациентов с неопределённым диагнозом по результатам неинвазивных методов исследования, а также в доклинической диагностике заболевания у членов семьи пробанда.

В данной статье представлен клинический случай пациента с бивентрикулярной формой АКМП, ассоциированной с мутацией в гене DSG2, демонстрирующий основные этапы постановки диагноза на основе Паддуанских критериев.

Пациент 3. мужского пола в возрасте 36 лет был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в РНПЦ «Кардиология». По данным ЭКГ, зарегистрированной при вызове бригады скорой медицинской помощи, был зафиксирован пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии с паттерном блокады левой ножки пучка Гиса с частотой сердечных сокращений до 200 ударов в минуту, сопровождающийся потерей сознания, и который был купирован электроимпульсной терапией (ЭИТ). При поступлении пациент предъявлял жалобы на эпизоды «перебоев» в работе сердца, сопровождающиеся головокружением. С 35 лет отмечает появление приступов учащённого сердцебиения (3 раза в год), которые сопровождались слабостью, головокружением и пресинкопальными состояниями. Семейный анамнез не отягощён.

По данным объективного осмотра состояние средней степени тяжести, гемодинамически стабилен. Правильное телосложение, избыточная масса тела (рост 177 см, вес 88 кг, индекс массы тела 28,09 кг/м²). Кожные покровы чистые, сухие, бледные, теплые. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все

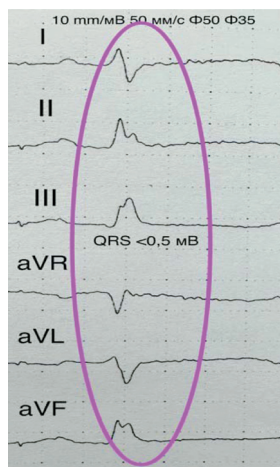


Рисунок 1. ЭКГ. Отведения от конечностей. Имеется аномалия ЭКГ: низкий вольтаж QRS ($< 0,5$ мВ от пика до пика) в отведениях от конечностей (при отсутствии ожирения, эмфиземы или выпота в перикарде)

Figure 1. ECG. Diversions from the extremities. There is an ECG anomaly: low QRS voltage (< 0.5 mV from peak to peak) in the leads from the extremities (in the absence of obesity, emphysema or effusion in the pericardium)

отделы, хрипов нет, частота дыхания 15 в мин. SpO_2 97%. Перкуторно границы сердца не расширены. При аускультации тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД 130/80 мм рт.ст. ЧСС 65 в мин. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, при пальпации безболезненна, нижний край на уровне правой реберной дуги. Периферических отеков нет. Стул, мочеиспускание в норме.

По данным лабораторных методов обследования уровень NT-proBNP составил 39 пг/мл,

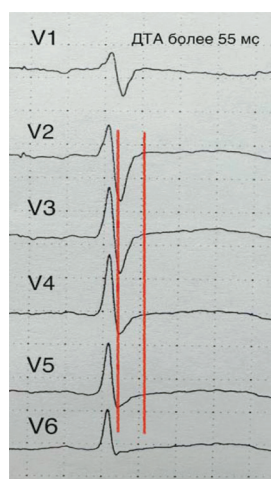


Рисунок 2. ЭКГ. Прекардиальные отведения. Имеется аномалия ЭКГ: Терминальная активация с длительностью интервала от надгребца S к концу QRS ≥ 55 мс

Figure 2. ECG. Precardial leads. There is an ECG anomaly: Terminal activation with an interval duration from the nadir of the S wave to the end of the QRS ≥ 55 ms

по результатам оценки общего анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы и биохимического анализа крови – без патологических отклонений.

По данным рентгенографии органов грудной клетки – без патологических изменений.

На ЭКГ ритм синусовый, регулярный с ЧСС 62 в мин. Положение электрической оси сердца нормальное. Уплощенный зубец Т. Низкая амплитуда QRS в отведениях от конечностей (менее 0,5 мВ). Терминальная активация с длительностью интервала от надгребца S к концу QRS до 60 мс (рис. 1, 2).

По данным суточного мониторирования ЭКГ (на фоне приема метопролола тартрата в дозе 25 мг 3 раза в сутки) ритм синусовый, регулярный. Средняя ЧСС 59 уд. в мин., минимальная ЧСС 47 уд. в мин. Максимальная ЧСС 85 уд. в мин. (по дневнику пациента – ходьба). Желудочковая эктопическая активность состояла из 1079 одиночных правожелудочковых мономорфных экстрасистол, из них 221-интерполированные, 14 – по типу бигеминии, 46 – в куплетах. Достоверных ишемических знаков не выявлено.

Трансторакальная ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, клапанный аппарат без патологии. Нарушений локальной сократимости нет (индекс локальной сократимости = 1). Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная (ФВ по Simpson 71%), фракционное изменение площади (ФИП) ЛЖ на нижней границе нормы (35% при норме 35% и выше). При оценке параметров деформации миокарда ЛЖ в режиме Strain выявлено снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (Global strain = $-16,6\%$).

По результатам проведенной коронароангиографии – коронарные артерии без стенозирования.

На МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием визуализировались микроаневризматические выпячивания боковой, нижней стенки, перитрикуспидального отдела ЛЖ, отмечалось наличие участков дискинеза нижней стенки ЛЖ, гипокинеза передней и боковой стенок ЛЖ. ФВ ЛЖ была снижена до 40%. В миокарде левого желудочка визуализировались интрамиокардиальные включения жира (фиброзно-жировое замещение) в среднем нижне-боковом сегменте, в среднем нижне-перегородочном и среднем верхушечно-перегородочном сегменте, а также в папиллярных мышцах. ФВ ЛЖ составила 56% (рис. 3).

При выполнении эндокардиального электрофизиологического исследования на этапе антеградной стимуляции желудочков с экстрасимулом (260 мс) был спровоцирован пароксизм устойчивой ЖТ с циклом 290 мс, который был купирован ЭИТ.

ЭМБ не выполнялась ввиду наличия убедительных данных за АКМП по данным неинвазивных методов исследования сердца.

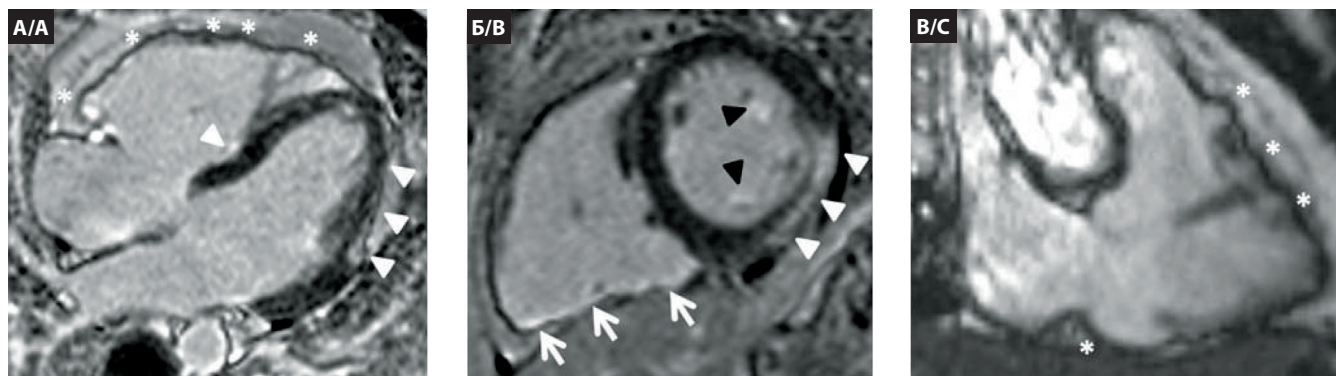


Рисунок 3. МРТ сердца. А, Б. Изображения сердца в последовательности отсроченного контрастного усиления (ОКУ), конечно-диастолическая фаза, А – в четырёхкамерной проекции, Б – в проекции по короткой оси. В. Кино-изображение сердца в проекции выносящего и приносящего тракта ПЖ (трёхкамерная проекция) в конечно-систолическую фазу. Микроаневризматические выпячивания боковой стенки и области выносящего тракта ПЖ, дискинез перитрикуспидального отдела ПЖ (белые звездочки), А и Б; фиброз нижней стенки ПЖ (белые стрелки), Б; участки субэпикардального фиброзно-жирового замещения миокарда боковой стенки ЛЖ и МЖП по типу «крысиных укусов» (белые головки стрелок), фиброз головок папиллярных мышц ЛЖ (чёрные головки стрелок), А, Б

Figure 3. MRI of the heart. A, B. Images of the heart in the sequence of delayed contrast enhancement (OCU), the end-diastolic phase, A – in the four-chamber projection, B – in the projection along the short axis. C. Cinema-the image of the heart in the projection of the bearing and bearing tract of the pancreas (three-dimensional projection) in the end-systolic phase. Microaneurysmal protrusion of the lateral wall and the region of the outflow tract of the pancreas, dyskinesia of the peritricuspid pancreas (white asterisks), A and B; fibrosis of the lower wall of the pancreas (white arrows), B; sites of subepicardial fibrous-fat replacement of the myocardium of the LV lateral wall and LVP by the type of “rat bites” (white arrow heads), fibrosis of the LV papillary muscle heads (black arrow heads), A, B

Пациенту было проведено генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в ГНУ «Институте генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси», по результатам которого была выявлена патогенная мутация p.Arg46 Gln в гене DSG2.

Для улучшения прогноза пациенту была назначена медикаментозная терапия: рамприл 10 мг/сутки, метопролол тартрат 25 мг 3 раза/сутки, эмплаглифлозин 10 мг/сутки. С целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти пациенту была выполнена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора [10].

Обсуждение

Принимая во внимание анамнез заболевания, клиничко-лабораторные данные, включающие генотипирование, и результаты инструментальных методов исследования был диагностирован бивентрикулярный фенотип АКМП. Диагноз был поставлен на основании Паддуанских критериев (2020 г.). Для верификации бивентрикулярного фенотипа АКМП достаточно наличие большого критерия из категории морфофункциональных или структурных аномалий миокарда ЛЖ, а также наличие критериев поражения ПЖ (2 больших критерия, как минимум один из которых должен относиться к морфофункциональным или структурным аномалиям ПЖ). Таким образом, в пользу поражения миокарда ПЖ свидетельствовало наличие 2-х больших критериев (1 – региональная гипокинезия, дискинезия, микро-

аневризмы стенок ПЖ со снижением ФВ ПЖ до 40% по данным МРТ, 2 – частые ЖЭС (более 500 в сутки) с морфологией блокады ЛНПГ по данным ХМ-ЭКГ) и 1-го малого критерия по данным ЭКГ (длительность терминальной активации ≥ 55 мс). В пользу поражения ЛЖ свидетельствовало наличие 2 больших критерия (1 – фиброзно-жировое замещение миокарда с локализацией в свободной стенке ЛЖ в двух ортогональных проекциях по данным МРТ сердца, 2 – снижение глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ) и 2 малых критерия (1-региональная гипокинезия свободной стенки ЛЖ по данным МРТ, 2 – низкий вольтаж QRS (менее 0,5 мВ) в отведении от конечностей по данным ЭКГ). Диагноз также был подтверждён наличием большого критерия по результатам генотипирования – было идентифицировано наличие ассоциированной с АКМП патогенной мутации в гене DSG2.

Заключение

Длительное бессимптомное течение АКМП, а также отсутствие специфических паттернов заболевания по данным наиболее доступного метода морфофункциональной оценки кардиальных параметров – трансторакальной ЭхоКГ, часто затрудняет своевременную постановку диагноза. Оценка параметров продольной деформации миокарда у таких пациентов позволяет на более раннем сроке выявить нарушение контрактильности миокарда, однако данный метод не является специфичным в отношении диагностики

АКМП. На сегодняшний день отсутствует метод «золотого стандарта» диагностики АКМП. Однако, своевременное выполнение МРТ сердца с гадолинием молодым пациентам с желудочковыми нарушениями ритма

и клиникой пресинкопальных и/или синкопальных состояний может повысить процент раннего выявления АКМП и своевременного принятия мер по профилактике внезапной сердечной смерти.

REFERENCES

- Huber O. Structure and function of desmosomal proteins and their role in development and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2003 Sep;60(9):1872–90. DOI: 10.1007/s00018-003-3050-7.
- Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Basso C., Baucé B., Bluemke D.A., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq025.
- Thiene G., Nava A., Corrado D., Rossi L., Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129–133. DOI: 10.1056/NEJM198801213180301.
- Protonotarios A., Anastakis A., Panagiotakos D.B., Antoniadis L., Syrris P., Vouliotis A., et al. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eurpace* 2016;18:610–616. DOI: 10.1093/eurpace/euv061.
- Arneemann J., Spurr N. K., Magee A. I., Buxton R. S. The human gene (DSG2) coding for HDGC, a second member of the desmoglein subfamily of the desmosomal cadherins, is like DSG1 coding for desmoglein DGI, assigned to chromosome 18. *Genomics* 13: 484–486, 1992.
- Koch P. J., Goldschmidt M. D., Walsh M. J., Zimbelmann R., Franke W. W. Complete amino acid sequence of the epidermal desmoglein precursor polypeptide and identification of a second type of desmoglein gene. *Europ. J. Cell Biol.* 55: 200–208, 1991.
- DeWitt E.S., Chandler S.F., Hyland R.J., Beausejour Ladouceur V., Blume E.D., VanderPluym C., et al. Phenotypic manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:346–358. DOI:10.1016/j.jacc.2019.05.022.
- Hermida A., Fressart V., Hidden-Lucet F., Donal E., Probst V., Deharo J.C., et al. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* 2019;21:792–800. DOI: 10.1002/ehf.1423.
- Bosman L.P., Sammani A., James C.A., Cadrin-Tourigny J., Calkins H., van Tintelen J.P., et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2018;15:1097–1107. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031.
- Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P., et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078. DOI:10.1053/ehj.2000.2476.
- Gasperetti A., Targetti M., Olivetto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol* 2021;338:150–151. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.06.009.
- Corrado D., Zorzi A., Cipriani A., Baucé B., Bariani R., Beffagna G., De Lazzari M., Migliore F., Pilichou K., Rampazzo A., Rigato I., Rizzo S., Thiene G., Perazzolo Marra M., Basso C. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 21;10(18):e021987. DOI: 10.1161/JAHA.121.021987.
- Graziano F., Zorzi A., Cipriani A., De Lazzari M., Baucé B., Rigato I., Brunetti G., Pilichou K., Basso C., Perazzolo Marra M., Corrado D. The 2020 “Padua Criteria” for Diagnosis and Phenotype Characterization of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Clin Med.* 2022 Jan 5;11(1):279. DOI: 10.3390/jcm11010279.
- Noor Ul. Ayan H., Ali P.S., Korejo A.A., Thiele H., Nürnberg P., Tariq M., Jamal S.Z., Erdmann J., Ahmad I. Homozygous frameshift variant in desmoglein 2 gene causes biventricular arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2023 Aug;104(2):266–268. DOI: 10.1111/cge.14321.
- Syrris P., Ward D., Asimaki A., Evans A., Sen-Chowdhry S., Hughes S.E., McKenna W.J. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J.* 2007 Mar;28(5):581–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl380.
- Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V., Rusak T.V., Levitskiy O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3863. (in Russian). DOI:10.15829/1560-4071-2020-3863.
- Borowiec K., Woźniak O., Wróbel A., Śmigielski W., Skrzypczyńska-Banasik U., Kowalik E., Lutyńska A., Hoffman P., Biernacka E.K. A new model for predicting adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Aug 30;133(7–8):16443. DOI:10.20452/pamw.16443.
- Corrado D., Link M.S., Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):61–72. DOI: 10.1056/NEJMra1509267.
- Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C., Bezzina C.R., Biagini E., Blom N.A., de Boer R.A., De Winter T., Elliott P.M., Flather M., García-Pavia P., Haugaa K.H., Ingles J., Jurcut R.O., Klaassen S., Limongelli G., Loeys B., Mogensen J., Olivetto I., Pantazis A., Sharma S., Van Tintelen J.P., Ware J.S., Kaski J.P.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–3626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194.

Поступила: 02.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1975>

ВОПРОСЫ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

И.А. Гребенюк¹, Е.К. Курлянская¹, Т.В. Осмоловская¹, Т.В. Русак¹, Л.В. Рачок², Е.А. Завалей¹,
А.М. Трошина¹, Т.А. Дубовик¹, В.С. Худницкая¹, Я.А. Верас¹, И.В. Копыток³

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск²

УЗ «26-я городская поликлиника», Республика Беларусь, Минск³

dr.ira.larina@gmail.com

УДК 616.1-07-08-036:57.034

Ключевые слова: трансплантация сердца, реакция отторжения, острый криз отторжения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. И.А. Гребенюк, Е.К. Курлянская, Т.В. Осмоловская, Т.В. Русак, Л.В. Рачок, Е.А. Завалей, А.М. Трошина, Т.А. Дубовик, В.С. Худницкая, Я.А. Верас, И.В. Копыток. Вопросы догоспитальной диагностики острой реакции отторжения у пациента, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1975–1979.

Острый криз отторжения сердечного трансплантата — это реакция иммунной системы организма реципиента, в которую включается клеточный и/или гуморальный путь иммунного ответа. Данная реакция направлена против тканей «чужеродного» донорского органа. Насто-
роженность клиницистов в отношении возможного развития острой реакции отторжения в течение первого года после пересадки сердца обусловлена крайне высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, опосредованных дисфункцией трансплантата. К ним относятся различные нарушения сердечного ритма и прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда. В случае несвоевременной диагностики данного серьезного осложнения

крайне высок риск летальности пациента, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца. Какие изменения клинико-лабораторных и инструментальных параметров обследования на амбулаторном этапе могут помочь практикующему кардиологу заподозрить наличие острой реакции отторжения сердечного трансплантата у пациента, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца? На сегодняшний день нет однозначного ответа на этот вопрос, а тема раннего выявления и прогнозирования развития острой реакции отторжения сердечного трансплантата является крайне актуальной для современных научных изысканий и представляет большой практический интерес в сфере трансплантологии и кардиологии, в частности.

ISSUES OF OUTPATIENT DIAGNOSIS OF ACUTE CARDIAC REJECTION IN A PATIENT WHO UNDERWENT ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

I.A. Grebeniuk¹, E.K. Kurlyanskaya¹, T.V. Osmolovskaya¹, T.V. Rusak¹, E.A. Zavaley¹, A.M. Troshyna¹,
T. A. Dubovik¹, V. S. Khudnitskaya¹, L.V. Rachok², Y.A. Veras¹, I.V. Kopytok³

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus²

Outpatient Clinic № 26, Minsk, Republic of Belarus³

Key words: heart transplantation, rejection, acute rejection.

FOR REFERENCES. I.A. Grebeniuk, E.K. Kurlyanskaya, T.V. Osmolovskaya, T.V. Rusak, E.A. Zavaley, A.M. Troshyna, T. A. Dubovik, V. S. Khudnitskaya, L.V. Rachok, Y.A. Veras, I.V. Kopytok. Issues of outpatient diagnosis of acute cardiac rejection in a patient who underwent orthotopic heart transplantation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1975–1979.

Аn acute cardiac transplant rejection is a reaction of the recipient's immune system, which includes the cellular and/or humoral pathway of the immune response. This reaction is directed against the tissues of the "alien" donor organ. The alertness of clinicians regarding the possible development of an acute rejection reaction during the first year after heart transplantation is due to the extremely high risk of developing life-threatening conditions mediated by graft dysfunction. These include various cardiac arrhythmias and a progressive decrease in myocardial contractility. In case of untimely diagnosis of this serious complication, the risk of mortality of the patient who underwent

orthotopic heart transplantation is extremely high. What changes in clinical, laboratory and instrumental examination parameters at the outpatient stage can help a practicing cardiologist to suspect the presence of an acute rejection reaction of a heart transplant in a patient who has undergone orthotopic heart transplantation? At present, there is no unambiguous answer to this question, and the topic of early detection and prediction of the development of an acute heart transplant rejection reaction is extremely relevant for modern scientific research and is of great practical interest in the field of transplantology and cardiology, in particular.

Введение

Трансплантация сердца является основным методом лечения терминальной хронической сердечной недостаточности [1]. С каждым годом в нашей стране, как и во всём мире, отмечается прогрессивный рост пула пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. Пролонгирование срока жизни таких пациентов является ведущей задачей современной трансплантологии.

Острая реакция отторжения сердечного трансплантата (ОРОТ) – одно из основных жизнеугрожающих осложнений, способных лимитировать срок жизни реципиента после успешно выполненного оперативного лечения [2]. «Золотым стандартом» диагностики реакции отторжения является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) [3]. Данный метод исследования инвазивен и доступен к применению только в условиях стационара. Стоит подчеркнуть, что крайне важным является раннее выявление маркеров острого отторжения сердечного трансплантата на этапе амбулаторного звена. От этого зависит потенциальная эффективность терапии и выживаемость пациентов с подозрением на острый криз отторжения сердечного трансплантата.

Мониторинг адекватности приема иммуносупрессивной терапии на амбулаторном этапе является одним из основных условий предотвращения развития ОРОТ. Динамическая оценка концентрации такролимуса в сыворотке крови, а также мониторинг клеточного состава крови и своевременная коррекция дозы иммуносупрессивных препаратов в соответствии с полученными результатами лабораторных методов исследований является крайне важным аспектом амбулаторного этапа наблюдения пациентов перенесших ОТС в контексте настороженности в отношении возможного развития ОРОТ [4].

По данным ряда научных публикаций повышение уровня сердечного тропонина I (cTnI) и N-терминального фрагмента мозгового натрий уретического пропептида (NT-proBNP) в крови пациентов в отдаленном сроке после ОТС может свидетельствовать о повреждении миокарда трансплантата, ассоциированном с ОРОТ [5, 6, 7]. В то же время авторы некоторых научных исследований говорят

о недостаточной диагностической ценности cTnI и NT-proBNP в качестве автономных рутинных маркёров диагностики отторжения [8, 9].

Наличие нарушений сердечного ритма и проводимости по данным динамической оценки электрокардиографии (ЭКГ) могут также говорить о наличии ОРОТ. По данным научных публикаций фибрилляция предсердий (ФП) у пациентов, перенесших ОТС, по распространенности варьирует от 0,3% до 24%. Развитие ФП более характерно для раннего послеоперационного периода, в 50% случаев аритмия регистрируется в течение первых 3-х недель после трансплантации и может свидетельствовать о наличии ОРОТ [10]. Распространенность развития трепетания предсердий у пациентов перенесших ОТС колеблется от 2,8% до 30% соответственно и чаще развивается в сроке более 3-х недель после трансплантации. Желудочковые нарушения ритма, включающие частую желудочковую экстрасистолию, пароксизмальную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, также могут свидетельствовать о наличии реакции отторжения донорского сердца и требуют неотложного проведения дифференциальной диагностики с целью исключения ОРОТ ввиду высокого риска внезапной сердечной смерти [11].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее доступным инструментальным методом оценки структурных и функциональных параметров сердечного трансплантата на амбулаторном уровне оказания медицинской помощи. Выявление снижения сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), патологии клапанного аппарата с увеличением объема регургитации на клапанах, а также изменений объёмных характеристик сердечного аллографта могут свидетельствовать о наличии ОРОТ [12]. Однако, изменение данных параметров не является высокоспецифичным в диагностике реакции отторжения. Данные последних научных публикаций демонстрируют эффективность доплеровской оценки параметров продольной деформации миокарда (global longitudinal strain (GLS)) в ранней диагностике реакции отторжения донорского сердца [13]. По данным научных публикаций

снижение значений GLS достоверно коррелирует с наличием реакции отторжения, подтвержденной патоморфологическим исследованием миокардиального биоптата [14].

Питер Мэнсфилд и Пол Лотебург были удостоены Нобелевской премии за изобретение метода магниторезонансной томографии (МРТ) в 2003 г. [15]. В настоящее время применение МРТ с усилением гадолинием в качестве альтернативного неинвазивного аналога ЭМБ в диагностике ОРОТ активно изучается [16]. Данные метаанализа, опубликованного в 2021 г. в журнале «JACC: Cardiovascular Imaging», подтверждают диагностическую значимость оценки T2-релаксометрии при выполнении МРТ сердца с усилением гадолинием у пациентов после трансплантации сердца в выявлении ОРОТ. Значения T2-релаксометрии продемонстрировали высокую диагностическую точность при выявлении ОРОТ, при этом чувствительность и специфичность составили 86,5% и 85,9% соответственно [17]. В то же время Imran и соавторы в своем исследовании также продемонстрировали высокую эффективность оценки значений T1-релаксометрии в диагностике реакции отторжения сердечного аллогraftа. Чувствительность, специфичность и отрицательная прогностическая ценность метода при использовании порогового значения T1 = 1029 мс составили 93%, 79% и 99% соответственно [18].

На сегодняшний день молекулярно-генетические методы исследования активно внедряются в сферу диагностики ОРОТ. По данным научных публикаций в качестве перспективной альтернативы ЭМБ рассматривают метод количественного определения бесклеточной донорской ДНК (%ddcfDNA) в крови реципиента [19]. Данный метод исследования неинвазивен, что является преимуществом, однако он также является весьма дорогостоящим, что ограничивает потенциал его применения в качестве рутинного исследования.

Клинический случай

В данной статье представлен клинический случай наблюдения пациента Б. 57 лет, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца в 2021 г. по поводу ишемической кардиомиопатии, которая привела к развитию терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 9 месяцев после оперативного лечения на плановом осмотре кардиолога в консультативно-поликлиническом отделении пациент Б. предъявил жалобы на быструю утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке. Медикаментозная терапия

на момент обращения включала двухкомпонентную иммуносупрессию (такролимус 5 мг/сутки, микофенолата мофетил 2000 мг/сутки), аторвастатин 20 мг/сутки, ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке 75 мг/сутки, рамиприл 2,5 мг/сутки. При объективном осмотре аускультативно выслушивался систолический шум в области верхушки сердца, артериальное давление (АД) 118/70 миллиметров ртутного столба, частота сердечных сокращений (ЧСС) 97 ударов в минуту, в остальном объективный статус без особенностей.

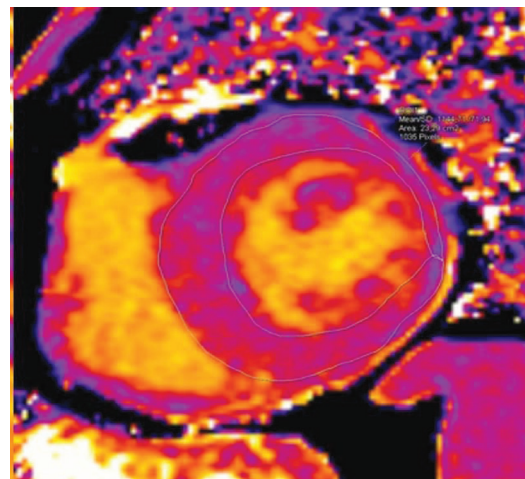
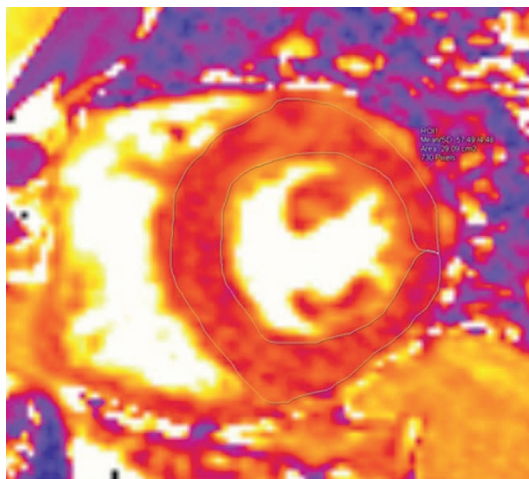
По результатам лабораторных методов обследования уровень такролимуса в день поступления составил 8,5 нг/мл. По данным общего анализа венозной крови уровень СОЭ был повышен до 30 мм/час, абсолютное количество лимфоцитов составило 2×10^9 /л. Уровень NTproBNP составил 1467 пг/мл, уровень прокальцитонина – 0,03 нг/мл, уровень гликированного гемоглобина – 5,2%. По данным биохимического анализа крови уровни КФК, КФК-МВ, миоглобина и ЛДГ не превышали допустимых значений. Уровень ЦРБ был повышен до 5,2 мг/л, ферритина до 400 нг/мл при нижней границе нормы 300 нг/мл при нормальном уровне железа в крови. По данным липидограммы уровень липопротеинов низкой плотности был повышен до 1,8 ммоль/л, а уровень липопротеинов высокой плотности составил 0,76 ммоль/л при уровне общего холестерина 3,47 ммоль/л и нормальном уровне триглицеридов. Уровень креатинина составил 136,2 мкмоль/л, а расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI – 48,5 мл/мин/1,73 м². Уровень мочевины был повышен до 8,5 ммоль/л. По данным коагулограммы все показатели находились в пределах нормальных значений. Агрегация тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке в дозе 75 мг в сутки была допустимо снижена до 36 U по данным ASPI-test.

По данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС = 82 удара в минуту с признаками неспецифических нарушений внутрижелудочковой проводимости, без отрицательной динамики в сравнении с ЭКГ, выполненной за 1 месяц до текущего визита.

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, выполненного амбулаторно по месту жительства за 5 дней до визита в амбулаторно-поликлиническое звено специализированного кардиологического центра, среднесуточная ЧСС составила 85 ударов в минуту, желудочковая эктопическая активность состояла из 995-ти одиночных правожелудочковых сокращений (индекс экстрасистолы 1,02%), а наджелудочковая из 286-ти (индекс экстрасистолы 0,36%) с одним эпизодом тригеминии. Максимальный интервал RR составил 968 мс. Усредненный QTc был

Рисунок 1.
МРТ сердца с гадолинием:
по результатам
T2-релаксометрии
время релаксации
миокарда диффузно
повышено до 61 мс;
по результатам
T1-релаксометрии -
время релаксации
миокарда диффузно
повышено до 1177 мс

Figure 1.
CMR: According
to the results of T2-mapping,
relaxation times
was diffusely increased
to 61 ms; according
to the results of T1-mapping,
relaxation times
was diffusely increased
to 1177 ms



равен 483 мс. Достоверных изменений сегмента ST за период мониторинга выявлено не было.

По данным трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ), в сравнении с данными Эхо-КГ за 2 месяца до текущего обращения, размеры левого предсердия увеличились с 44 мм до 60 мм в М-режиме, а его индекс объёма – с $62/\text{м}^2$ до $73/\text{м}^2$. КДР левого желудочка в М-режиме возрос с 50 мм до 60 мм, КСР – с 33 мм до 42 мм. КДО левого желудочка увеличился со 116 мл до 155 мл, КСО с 36 мл до 97 мл, ФВ ЛЖ снизилась с 69% до 45% по Simpson. Возросла регургитация на митральном клапане со II до III степени, а её объём увеличился на 17 мл и составил 44 мл, минимальная регургитация на трикуспидальном клапане возросла до II степени и составила 17 мл. Размеры правого предсердия и правого желудочка значимо не изменились, как и ФИП правого желудочка, которая составила 43%. Индекс локальной сократимости возрос с 1,5 до 1,69.

По данным МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием при оценке значений преконтрастной релаксометрии значения времени T2-релаксации миокарда ЛЖ находились в пределах от 47 до 61 мс, значения времени T1-релаксации были повышены до 1177 мс – признаки диффузного отёка миокарда. Субэндокардиальные и трансмуральные зоны накопления контраста в миокарде левого желудочка отмечались преимущественно на уровне средних и верхушечных сегментов, а также в нижнем сегменте на границе базальных и средних сегментов (рисунок 1). Мелкий тромб в полости верхушки ЛЖ. Снижение локальной и глобальной сократимости ЛЖ (ФВ ЛЖ = 50%), расширение полости ЛЖ.

Пациент был госпитализирован в специализированный кардиологический центр с подозрением на острый криз отторжения для выполнения ЭМБ. Уровень сTnI при поступлении был повышен до 35 нг/мл (при верхней границе нормы 29 нг/мл). Данные про-

веденной коронарографии свидетельствовали об отсутствии коронарной патологии.

По данным патоморфологического исследования был выявлен острый криз клеточного отторжения сердечного трансплантата RIII AMR0.

Обсуждение

Наличие жалоб пациента на снижение толерантности к физической нагрузке при повышении уровня NTproBNP в сыворотке крови, расширение полости ЛЖ и ЛП, а также снижение сократительной способности миокарда ЛЖ и усугубление митральной и трикуспидальной недостаточности (по данным ЭхоКГ) с наличием частой желудочковой экстрасистолии (по данным ХМ-ЭКГ) позволили заподозрить у пациента наличие ОРОТ, что было подтверждено результатами МРТ-диагностики, выполненной в день визита пациента в амбулаторно-поликлиническое звено специализированного кардиологического центра. Данный диагноз был верифицирован полученными результатами ЭМБ (RIII AMR0). Также в пользу ОРОТ свидетельствовало повышение уровня сTnI в день поступления пациента в стационар при отсутствии коронарной патологии по данным выполненной КГР.

Заключение

Острая реакция отторжения трансплантата, безусловно, стоит в ряду основных осложнений, способных лимитировать потенциальный срок службы сердечного аллогraftа и сокращать продолжительность жизни реципиентов донорского сердца. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, дилатация полостей сердца, усугубление клапанной регургитации и наличие жизнеугрожающих нарушений ритма – все эти маркеры острой реакции отторжения

сердечного трансплантата свидетельствуют об активно прогрессирующей дисфункции миокарда с наличием серьезных и необратимых изменений, как правило, уже на макроскопическом уровне. Таким образом, поиск и выявление ранних неинвазивных диагностических маркеров острой реакции отторжения

на этапе амбулаторного звена – вот что определяет курс целевого стратегического развития мировой кардио-трансплантологии на современном этапе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Westerdahl D.E., Kobashigawa J.A. Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Cardiac Intensive Care*, 2019, no. 2, pp. 504–524.
2. Alexander RT, Steenbergen C. Cause of death and sudden cardiac death after heart transplantation. An autopsy study. *Am J Clin Pathol*, 2003, vol. 119, no. 5, pp. 740–748. doi: 10.1309/713J-VR58-EF91-6DN5.
3. Kiamanesh O, Toma M. The State of the Heart Biopsy: A Clinical Review. *CJC Open*, 2020, vol. 3, no. 4, pp. 524–531. doi: 10.1016/j.cjco.2020.11.017.
4. Kahan B.D. Immunosuppressive therapy. *Current Opinion in Immunology*, 1992, vol. 4, no. 5, pp. 553–560.
5. Patel P.C., Hill D.A., Ayers C.R., Lavingia B., et al. High-sensitivity cardiac troponin I assay to screen for acute rejection in patients with heart transplant. *Circ Heart Fail*, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 463–439. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000697.
6. Dyer, A.K., Barnes A.P., Fixler D.E., Shah T.K., Sutcliffe D.L., Hashim I., Drazner M.H., de Lemos J.A. Use of a highly sensitive assay for cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose acute rejection in pediatric cardiac transplant recipients. *Am Heart J*, 2012, vol. 163, no. 4, pp. 595–600. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.003.
7. Avello, N., Molina, B. D., Llorente, E., Bernardo, M. J., Prieto, B., Alvarez, F. V. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a potential non-invasive marker of cardiac transplantation rejection. *Ann clin biochem*, 2007, vol. 44, no. 2, pp. 182–188. doi: 10.1258/000456307780117876.
8. Liu Z., Perry L.A., Penny-Dimri J.C., Handscombe M., Overmars I., Plummer M., Segal R., Smith J.A. Elevated Cardiac Troponin to Detect Acute Cellular Rejection After Cardiac Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int*, 2022, vol. 35, pp. 10362. doi: 10.3389/ti.2022.10362.
9. Fitzsimons S.J., Evans J.D.W., Rassl D.M., Lee K.K., Strachan F.E., Parameshwar J., Mills N.L., Pettit S.J. High-sensitivity Cardiac Troponin Is Not Associated With Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation. *Transplantation*, 2022, vol. 106, no. 5, pp. 1024–1030. doi: 10.1097/TP.0000000000003876. Epub 2021 Jun 29.
10. Kotsoeva O.T. Aritmii posle peresadki serdca: pritchini i letchenie [Arrhythmia after heart transplantation: causes and treatment]. *Saratov J Med Scientific Res*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 534–537. (in Russian).
11. Thajudeen A., Stecker E.C., Shehata M., et al. Arrhythmias after heart transplantation: mechanisms and management. *J Am Heart Assoc*, 2012, vol. 1, no. 2, e001461. doi: 10.1161/JAHA.112.001461.
12. Thorn E.M., de Filippi C.R., Echocardiography in the Cardiac Transplant Recipient. *Heart Fail Clin*, 2007, vol. 3, no. 1, pp. 51–67. doi: 10.1016/j.hfc.2007.02.008.
13. Clemmensen T.S., Firooznia N., Olawi F.M., Løgstrop B.B., Poulsen S.H. and Eiskjær H. Assessment of Acute Rejection by Global Longitudinal Strain and Cardiac Biomarkers in Heart-Transplanted Patients. *Front Immunol*, vol. 13, pp. 841849, doi: 10.3389/fimmu.2022.841849.
14. Zhu S., Li M., Tian F., Wang S., Li Y., Yin P., Zhang L., Xie M. Diagnostic value of myocardial strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in acute cardiac allograft rejection: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography*, 2020, vol. 37, no. 4, pp. 561–569. doi: 10.1111/echo.14637.
15. Slavkovsky P., Uhlar, R. The Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2003 to Paul C. Lauterbur, Peter Mansfield for magnetic resonance imaging. *Bratislavské lekárske listy*, 2004, vol. 105, no. 7–8, pp. 245–249.
16. Dolan R.S., Rahsepar A.A., Blaisdell J., Suwa K., Ghafourian K., Wilcox J.E., Khan, S.S., Vorovich E.E., Rich J.D., Anderson A.S., Yancy C.W., Collins J.D., Carr J.C., Markl M. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. *JACC Cardiovascular imaging*, 2019, vol. 12, (8 Pt 2), 1632–164. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.026.
17. Han D., Miller R.J. H., Otaki Y., Gransar H., Kransdorf E., Hamilton M., Kittelson M., Patel J., Kobashigawa J.A., Thomson L., Berman D., Tamarappoo B. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, vol. 14, no. 12, pp. 2337–2349. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.008.
18. Hamour I.M., Burke M.M., Bell A.D., Panicker M.G., Banerjee R., Banner N.R. Limited utility of endomyocardial biopsy in the first year after heart transplantation. *Transplantation*, 2008, vol. 85, no. 7, pp. 969–974. doi: 10.1097/TP.0b013e318168d571.
19. Keller M., Agbor-Enoh S. Donor-Derived Cell-Free DNA for Acute Rejection Monitoring in Heart and Lung Transplantation. *Curr Transplant Rep*, 2021, vol. 8, no. 4, pp. 351–358. doi: 10.1007/s40472-021-00349-8.

Послупила: 01.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1980>

ФЕНОМЕН ИЛИ СИНДРОМ БРУГАДА?

В.В. Шишко, Д.Б. Гончарик, Л.И. Плащинская, В.Ч. Барсукевич, А.Р. Часнойть, А.В. Жих

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь
shishkovladislav22@gmail.com

УДК 616.12-008.6-071-06-036.886

Ключевые слова: синдром Бругада, синкопальные состояния, блокада правой ножки пучка Гиса, фенокопии Бругада, феномен Бругада, катетерная абляция, генная терапия синдрома Бругада.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** В.В. Шишко, Д.Б. Гончарик, Л.И. Плащинская, В.Ч. Барсукевич, А.Р. Часнойть, А.В. Жих. Феномен или синдром Бругада? Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски, 2023, Т. 7, № 2, С. 1980–1990.

Синдром Бругада (СБ) – наследственная сердечная каналопатия, характеризующаяся повышенным риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС). Несмотря на редкую встречаемость синдрома СБ в популяции, своевременная диагностика и стратификация риска является актуальной задачей на сегодняшний день.

Наличие обмороков аритмического генеза в сочетании со спонтанным электрокардиографическим паттерном СБ 1-го типа является надежным маркером неблагоприятного прогноза, в то время как в группе с неаритмическими синкопальными состояниями не наблюдается повышенного риска жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Тем не менее этиологию синкопальных состояний трудно определить в 30% случаев, что является

актуальной проблемой на сегодняшний день. Известно, что данные, полученные с помощью имплантируемых петлевых регистраторов, изменяли терапевтический подход у 20–36% пациентов с СБ, имеющих необъяснимые обмороки, что является важным аспектом стратификации риска ВСС у данной группы пациентов.

В данной статье представлен краткий обзор медицинской литературы и клинический случай диагностики синкопальных состояний у пациента с ВСС. Описаны современные подходы к диагностике, профилактике и лечению, включая катетерную абляцию и генную терапию. Дана клиническая характеристика течения заболевания у пациента, приведены данные его лабораторного и инструментального исследования.

PHENOMENON OR BRUGADA SYNDROME?

V.V. Shyshko, D.B. Goncharik, L.I. Plashchinskaya, V.C. Barsukevich, A.R. Chasnoits, A.V. Zhykh

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

Key words: Brugada syndrome, syncope, Brugada phenocopies, Brugada phenomenon, catheter ablation and gene therapy in Brugada syndrome.**FOR REFERENCES.** V.V. Shyshko, D.B. Goncharik, L.I. Plashchinskaya, V.C. Barsukevich, A.R. Chasnoits, A.V. Zhykh. Phenomenon or Brugada syndrome? Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1980–1990.

The Brugada syndrome (BrS) is an inherited disorder associated with increased risk of sudden cardiac death (SCD). Despite the rare occurrence of BrS, timely diagnosis and risk stratification are important tasks today.

The presence of syncope of arrhythmic origin in conjunction with a spontaneous ECG pattern of BrS type 1 is a reliable indicator of a poor prognosis. Conversely, in the group with non-arrhythmic syncope, there is no increased risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias. However, the etiology of syncope is difficult to determine in 30% of cases. It is known that data obtained

using implantable loop recorders can change therapy strategy in 20–36% of patients with BrS with unexplained syncope, what is a factor in stratifying the cardiac risk of sudden death in this group of patients.

The article provides a brief overview of the medical literature and illustrates instances of the diagnosis of syncope in a patient with BrS. Modern approaches of diagnosis and treatment of BrS including catheter ablation and gene therapy are discussed. The clinical characteristics of the disease and the data of laboratory and instrumental studies of presented case are given.

Введение

Синдром Бругада (СБ) – наследственная сердечная каналопатия, характеризующаяся наличием типичного клинко-электрокардиографического симптомокомплекса [1], включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) с подъёмом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ),

отсутствием структурной патологии сердца и различными жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (ЖА), которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Распространенность синдрома Бругада во всем мире составляет около 0,05%. Впервые специфические изменения на ЭКГ конечной части желудочкового комплекса у пациентов с синкопальными состояниями или ВСС были

описаны в 1992 году испанскими кардиологами Педро Бругада (Pedro Brugada) и Джо-зефом Бругада (Josef Brugada) [3].

Этиопатогенез синдрома Бругада

Ранее СБ был описан как аутосомно-доминантное наследственное заболевание с неполной пенетрантностью и отсутствием структурной патологии сердца [8].

Генетическая форма синдрома Бругада вызвана мутациями гена SCN5A. Это ауто-сомно-доминантное генетическое заболевание, что означает, что оно может быть унаследовано только от одного родителя. Однако у некоторых людей развивается новая мутация гена, указывая на то, что СБ не всегда является наследуемым заболеванием. Отсутствие значимых структурных заболеваний сердца у пациентов с СБ может быть подтверждено при помощи эхокардиографии и ангиографии [9, 10]. Однако в некоторых исследованиях магнитно-резонансная томография в некоторых подгруппах пациентов с СБ выявила увеличение объемов и нарушение амплитуды движения стенки правого желудочка (ПЖ), а также увеличение размеров выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ) [11]. Патомеханизм, наблюдаемый у пациентов с СБ, включает в себя нарушения деполяризации и реполяризации, воспалительные изменения в кардиомиоцитах и фиброз в ВТПЖ и/или ПЖ [12]. Недавнее исследование, проведенное на сердцах умерших пациентов с СБ, показало наличие бивентрикулярного фиброза миокарда, особенно в эпикарде ВТПЖ [13]. В миокарде ПЖ у ряда больных с СБ 1 типа наблюдаются гистологические изменения, сравнимые по изменениям с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ (АДПЖ), которые могут указывать на возможные аутоиммунные причины воспаления миокарда у больных с СБ. Кроме того, аритмогенный субстрат при наличии частых пароксизмов желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) также может встречаться в левом желудочке [4].

На сегодняшний день идентифицировано более 20 причинных генов, связанных с развитием этой кардиологической патологии. Первое генетическое изменение, которое связали с развитием СБ, было обнаружено в гене SCN5A, который кодирует синтез сердечной α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5 [14]. Этот канал обеспечивает поступление ионов натрия в клетку и играет главную роль в проведении сердечного сокращения, координации и поддержании нормального сердечного ритма. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (INaL), который влияет на реполяризацию и рефрактерность сердечной

ткани. Мутации гена SCN5A, которые уменьшают пик тока INav1.5 ведут к развитию фенотипа СБ. Это основополагающее открытие обеспечило критическое понимание механизма СБ и выделило снижение плотности INa как краеугольный камень патофизиологии, лежащий в основе этого состояния. С момента идентификации гена SCN5A в 1998 году в качестве первого генетического виновника, было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, которые связывают с развитием синдрома Бругада (ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SEMA3A, SLMAP, и TRPM4). Несмотря на то, что список генов, ассоциированных с развитием СБ, значительно пополнился за последние пять лет, заболевание генетически подтверждается с частотой 30–35% среди всех клинически диагностированных и не вызывающих сомнений случаев синдрома Бругада [15, 16].

Патогенез жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти при синдроме Бругада

Ключевым звеном в генезе жизнеугрожающих ЖА при СБ является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде правого желудочка. При СБ появляется ионный дисбаланс в фазе 1 потенциала действия (ПД) кардиомиоцита, обусловленный снижением суммарного входящего натриевого тока, следовательно, происходит увеличение транзитного исходящего тока в процентном соотношении. Снижение плотности каналов INa и ICa-L, образующих входящие ионные токи, по отношению к значительной плотности исходящего калиевого тока (Ito) или ускоренная инактивация натриевых и кальциевых каналов ведет к преждевременной реполяризации и слишком короткому ПД преимущественно в клетках эпикарда правого желудочка, тогда как в эндокарде реполяризация протекает нормально [17]. В результате возникает электрическая дисперсия возбуждения в разных слоях выносящего тракта правого желудочка в начале реполяризации, что на ЭКГ отражается в виде подъема сегмента ST. Характерные изменения именно в правых грудных отведениях (V1-V2) отражают нарушения реполяризации, которые происходят в эпикардальном слое миокарда правого желудочка и не затрагивают эпикард левого желудочка, что обусловлено меньшей плотностью тока Ito. Показано, что различная скорость реполяризации в эпи- и эндокардиальных

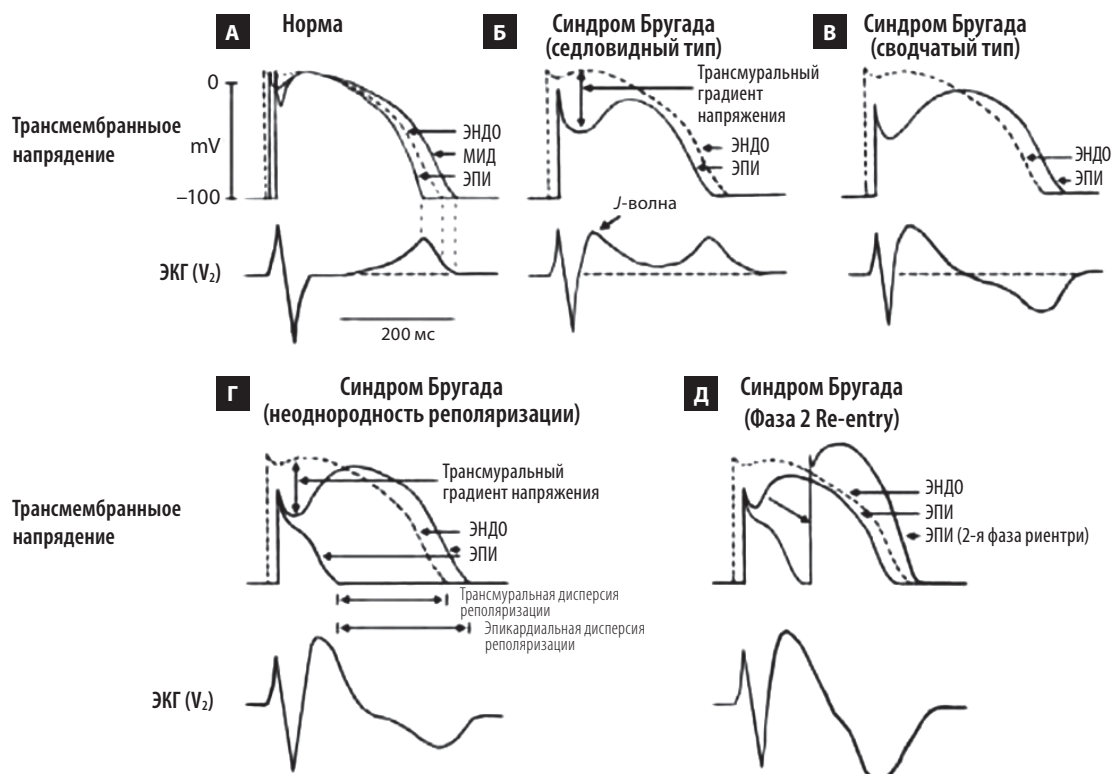


Рисунок 1.
Потенциал действия
эпикарда, миокарда
и эндокарда в норме
и при синдроме
Бругада (адаптировано
из Antzelevitch C. et al.,
2006 [43])

П р и м е ч а н и е: А – потенциал действия (ПД) эпикарда, миокарда и эндокарда в норме, Б, В – ПД эпикарда, миокарда и эндокарда при синдроме Бругада, Г – неоднородность реполяризации при синдроме Бругада: пространственно-неоднородная потеря фазы плато ПД в выводном отделе правого желудочка создает трансмуральный электрический градиент в толще сократительного миокарда. Д – фаза 2 re-entry при синдроме Бругада: эндокард, нормально проводящий ПД, может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда в фазу 2, который может инициировать преждевременные желудочковые комплексы и полиморфную желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков.

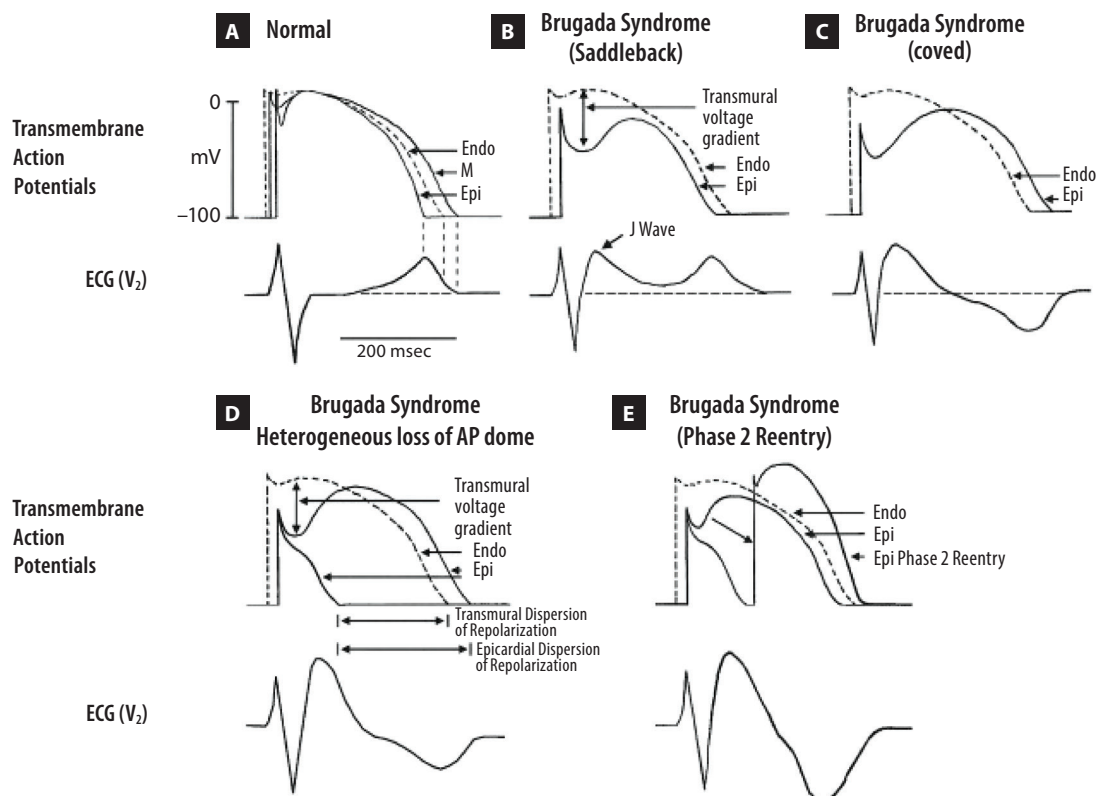


Figure 1.
Action potential of the epicardium,
myocardium and
endocardium in normal
conditions and in Brugada
Syndrome (adapted
from Antzelevitch et al.,
2006 [43])

Note: action potential of the epicardium, myocardium and endocardium in normal conditions (A) and in Brugada syndrome (B, C). The spatially heterogeneous loss of the plateau phase of AP in the outflow tract of the right ventricle creates a transmural electrical gradient in the thickness of the contractile myocardium (D). The endocardium, in which AP proceeds normally, can become a source of re-excitation of the prematurely repolarized epicardium in phase 2, which can initiate premature ventricular complexes and polymorphic VT/VF (E).

отделах правого желудочка обеспечивает условия для возникновения желудочковых аритмий по механизму «re-entrancy».

Участки миокарда (преимущественно эндокард), с сохраненным в фазу 2 плато, имеют большую продолжительность ПД и могут деполяризовать и реактивировать область, имеющую короткий ПД (преимущественно эпикард), образуя преждевременные желудочковые комплексы, которые, в свою очередь, могут запустить полиморфную ЖТ/ФЖ. Коллектив авторов Antzelevitch C. et al. назвали такой механизм развития аритмий «re-entrancy 2-й фазы» [2]. Схематическое изображение изменений ПД эпикарда правого желудочка, лежащие в основе СБ (рис. 1).

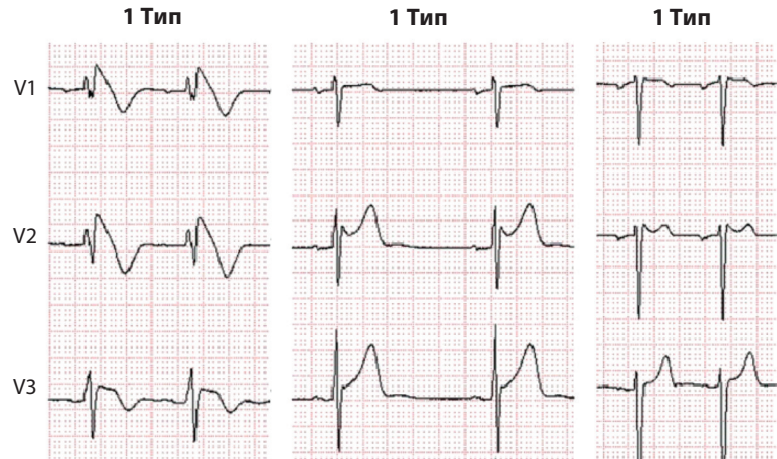
ЭКГ-диагностика синдрома Бругада

Электрокардиографическая диагностика СБ на сегодняшний день характеризуется двумя типами изменений сегмента ST в отведениях V1–V3 [6]. Тип 1, описанный в 1992, характеризуется значительной elevацией сегмента ST, принимающей «сводчатую» конфигурацию («coved») с амплитудой J волны или elevацией сегмента ST > 2 мм на пике, в сочетании с негативной направленностью T волны. Тип 2 также имеет высокое начало elevации сегмента ST, но, в этом случае, амплитуда J волны дает начало постепенному убыванию elevации сегмента ST, застывающем на уровне > 1 мм выше изолинии, переходящий в положительный или двухфазный зубец T, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации («saddleback»).

Ряд авторов выделяют отдельно третий тип ЭКГ паттерна СБ, напоминающий по своей конфигурации тип 2, однако в данном случае подъем сегмента ST не превышает 1 мм [7].

Особенности ЭКГ при синдроме Бругада:

- QT обычно в норме, но может быть укорочен в связи с уменьшением второй фазы трансмембранного ПД в эпикарде;
- иногда удлинен интервал PR;
- замедление проводимости в правом желудочке: наличие зубца r' и удлиненный комплекс QRS в правых грудных отведениях по сравнению с левыми грудными отведениями;
- наблюдаются наджелудочковые аритмии, в основном, фибрилляция предсердий, пароксизмы ЖТ (преимущественно полиморфной) и ФЖ;
- иногда могут наблюдаться зубец r' в aVR ≥ 3 мм, а также феномен ранней реполяризации желудочков в нижних отведениях, расщепление комплекса QRS, альтернация зубца T после введения аймалина (I класс ААТ) и другие изменения (рис. 2).



Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз СБ проводится между блокадой ПНПГ, ишемической болезнью сердца и тромбоэмболией легочной артерии. Кроме того, изменения на ЭКГ, сходные с СБ могут отмечаться при ранней реполяризации, остром перикардите, неспецифических физиологических явлениях (прием пищи, изменения позы, эмоциональный стресс), гипервентиляции легких, травмы центральной нервной системы, нарушения движения стенки левого желудочка, электролитных нарушениях, употреблении наркотиков [6].

Фармакологические пробы и верификация диагноза при синдроме Бругада

При клиническом подозрении на СБ при отсутствии спонтанного подъема сегмента ST 1 типа рекомендуется фармакологическая проба с использованием блокатора натриевых каналов. Список препаратов, используемых для этой цели, представлен в таблице.

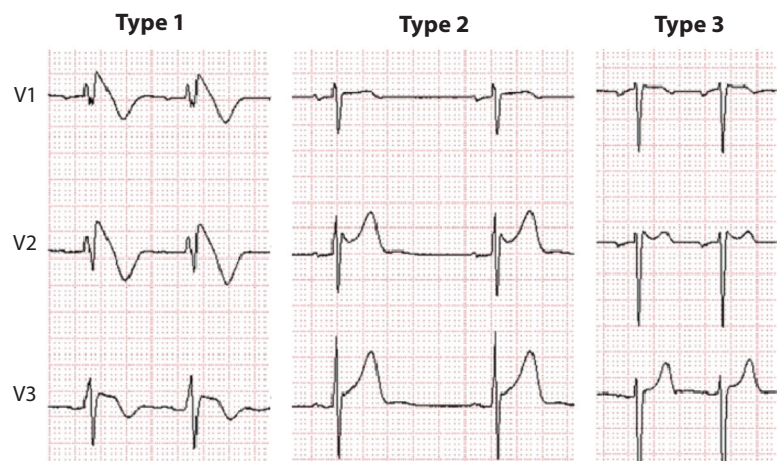


Рисунок 2. Электрокардиограмма при синдроме Бругада (адаптировано из Antzelevitch, C. et al., 2016 [44])

Figure 2. ECG patterns in Brugada syndrome (adapted from Antzelevitch, C. et al., 2016 [44])

Таблица.
Фармакологические
пробы для верификации
синдрома Бругада
(адаптировано
из Antzelevitch C. et al.,
2005 [9])

Препарат	Режим дозирования	Путь введения
Аймалин	1 мг/кг за 5 минут	в/в
Флекаинид	2 мг/кг за 10 минут 400 мг	в/в перорально
Прокаинамид (Новокаинамид)	10 мг/кг за 10 минут	в/в
Пилсикаинид	1 мг/кг за 10 минут	в/в

Примечание: в/в – внутривенно

Table.
Pharmacological tests
for verification
of Brugada syndrome
(adapted from
Antzelevitch C. et al.,
2005 [9])

Drug	Dosage	Route of administration
Ajmaline	1 mg/kg over 10 minutes	IV
Flecainide	2 mg/kg over 10 minutes 400 mg	IV PO
Procainamide (Novocainamide)	10 mg/kg over 10 minutes	IV
Pilsicainide	1 mg/kg over 10 minutes	IV

Note: IV – intravenously, PO – perorally

Тест считается положительным при получении картины ЭКГ, характерной для СБ 1-го типа, и его следует прекратить в случае частых желудочковых экстрасистол (ЖЭС) или других аритмий, а также расширения QRS на 130% по сравнению с исходным значением. В качестве альтернативы можно использовать так называемый «тест полного желудка», предложенный для диагностики СБ. При этом мониторинг ЭКГ проводят до и после обильного приема пищи.

Использование дополнительных «высоких прекардиальных электродов» расположенных на одно межреберье выше грудных отведений чем V1–V2 достоверно повышает чувствительность распознавания спонтанной элевации сегмента ST (рис. 3).

Элевация сегмента ST (особенно при ЭКГ-паттерне 1 типа СБ), зарегистрированная с помощью холтеровского монитрования (ХМ) ЭКГ после приема пищи или во время сна, является более физиологичной, что может иметь большую диагностическую и прогностическую ценность в сравнении с фармакологическими пробами.

Проба не показана бессимптомным пациентам с ЭКГ-паттерном СБ 1 типа в исходных условиях из-за отсутствия дополнительной диагностической ценности. Эти провокационные тесты также не рекомендуются в тех случаях, когда документально подтверждено, что лихорадка вызывает ЭКГ-паттерн 1 типа СБ, кроме как в научно-исследовательских интересах.

Бессимптомные пациенты с семейным анамнезом СБ или ВСС должны быть проинформированы о целесообразности проведения теста с блокатором натриевых каналов для верификации диагноза. Однако пациентов следует информировать о том, что никакая терапия не может быть рекомендована независимо от результата, поскольку долгосрочный риск у пациентов с СБ, диагностированным с помощью этого теста, значительно ниже, чем риск у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном 1 типа. Пациентов также следует информировать о потенциальном риске фармакологического теста и о возможных эмоциональных последствиях положительного результата, при котором специ-

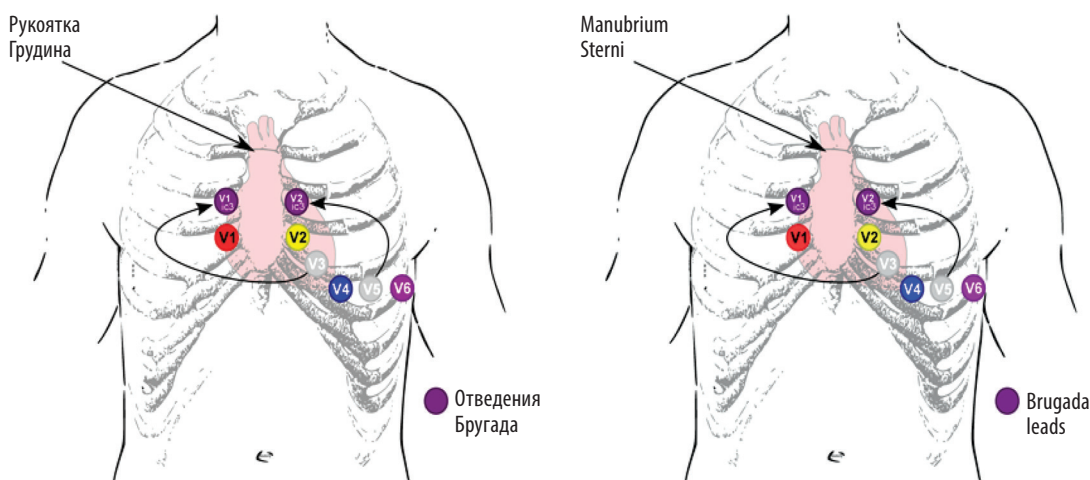


Рисунок 3.
Альтернативное
наложение электродов
при синдроме Бругада

Figure 3.
Alternative ECG lead
placement for Brugada
syndrome

Примечание: обратите внимание, что V3 располагается в 3-м межреберье над V1 (V1c3), а V5 на одно межреберье выше, чем V2 (V2c3)
Note: V3 is placed in the 3rd intercostal space above V1 (V1c3), and V5 is placed in the 3rd intercostal space above V2 (V2c3)

фическое лечение отсутствует, только профилактика. Решение о том, следует ли выполнять фармакологическую пробу в конечном итоге должно оставаться за хорошо информированным пациентом.

Проведение аймалиновой пробы у детей проблематично по двум причинам. Во-первых, тест, очевидно, менее чувствителен у детей, чем у взрослых. Во-вторых, тест связан с большим риском неблагоприятных событий. По некоторым данным у 10% детей, прошедших тест с аймалином, включая 3% бессимптомной подгруппы, наблюдалась устойчивая ЖТ. Также следует соблюдать осторожность при проведении провокации блокаторами натрия у взрослых с известной патогенной мутацией натриевых каналов или у пациентов с удлинёнными интервалами PR, что может указывать на носительство мутации гена SCN5A.

Диагностика синдрома Бругада

В соответствии с рекомендациями Heart Rhythm Society (HRS) и European Heart Rhythm Association (EHRA) 2013 и 2021 года, Шанхайский форум подтвердил, что только элевация сегмента ST 1-го типа (сводчатого типа) с высотой сегмента ST ≥ 2 мм в правых грудных отведениях (V1–V3), расположенных в 4-м, 3-м или 2-м межреберье, может считаться диагностическим признаком СБ. Заключение Шанхайского форума также соглашается с ранним постулатом экспертов HRS/EHRA о том, что ЭКГ-паттерны 2-го типа или 3-го типа не могут заменить спонтанный ЭКГ-паттерн 1-го типа, если только они не преобразовались в 1-й тип на фоне лихорадки или введения блокаторов натриевых каналов. Отличительной особенностью Шанхайской диагностической шкалы, по сравнению с руководством HRS/EHRA, является условие для диагностирования СБ в тех случаях, когда элевация сегмента ST 1-го типа наблюдается исключительно при использовании блокаторов натриевых каналов. В некоторых случаях для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ проявлений, требуется наличие одного из следующих дополнительных критериев:

- документированная ФЖ/полиморфная ЖТ;
- аритмогенный обморок;
- ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии;
- Бругада-паттерн сводчатого типа у членов семьи или ночное агональное дыхание.

Индуктируемость ЖТ/ФЖ одним или двумя экстрастимулами во время проведения эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) также подтверждает диагноз СБ в данных обстоятельствах [18]. Таким образом, согласно Шанхайской шкале,

лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн 1-го типа может быть использован для диагностики СБ только в том случае, когда он сопровождается одним из указанных выше критериев.

Феномен или синдром Бругада?

По аналогии с известным синдромом Вольфа Паркинсона-Уайта (WPW) существует мнение о том, что при наличии изменений ЭКГ 1 типа СБ, но при отсутствии клинических проявлений данное состояние характеризуют как «феномен Бругада». Однако данное утверждение ошибочно, так как в основе СБ лежит каскад геномных, микроструктурных и электрофизиологических нарушений вне зависимости от наличия клиники у пациента на момент осмотра. Таким образом, использование термина «феномен Бругада» не правомерно.

Несмотря на это в последние годы появилось новое понятие – фенокопия Бругада (ФБ) [19–21]. Под ним понимают клинический феномен, который этиологически отличается от истинного врожденного СБ. При ФБ бругадоподобные изменения, регистрируемые на ЭКГ, идентичны таковым при истинном СБ, но возникают они у пациентов с различной кардиальной (и не только) патологией и являются преходящими.

Диагностические различия между ФБ и СБ основаны на нескольких ключевых особенностях. Во-первых, пациенты с ФБ имеют обратимое основное состояние, которое вызывает ЭКГ-картину СБ. Как только это основополагающее условие разрешается, происходит нормализация ЭКГ, в отличие от случаев с истинным СБ. Во-вторых, пациенты с ФБ имеют низкую клиническую вероятность ВСС в отличие от пациентов с истинным СБ, которые часто имеют в анамнезе пароксизмы ЖТ/ФЖ, обмороки или отягощенный семейный анамнез по ВСС. В-третьих, при проведении лекарственного теста с блокаторами натриевых каналов пациенты с ФБ дают отрицательный результат, в то время как у пациентов с истинным врожденным СБ ответ на провокационный тест положительный. В настоящее время предложены следующие диагностические критерии, на основании которых можно различить ЭКГ-паттерны 2 типа СБ от его фенокопии по грудным отведениям, описанные Chevallier et al. [22] (рис. 4).

Данные критерии основываются на изменении угла β и длины основания треугольника, образованного перпендикуляром, проведенным на 5 мм ниже от максимального подъема r' волны [23]:

- угол β : значение $\beta \geq 58$ означает высокий риск спонтанной трансформации ЭКГ

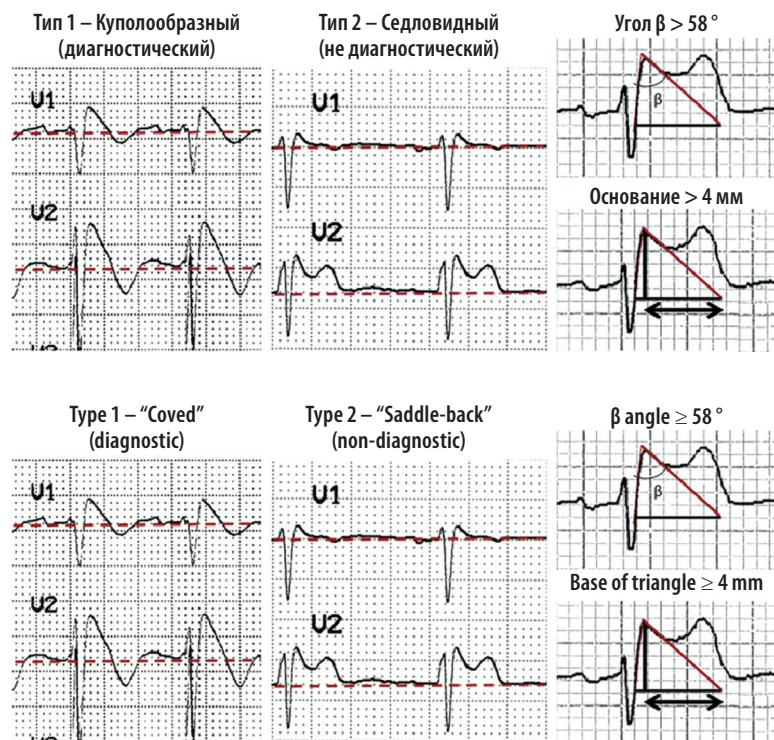


Рисунок 4.
Критерии
дифференциальной
диагностики синдрома
Бругада от его
фенокопии
(адаптировано
из Brugada J, et al.,
2018 [45])

Figure 4.
Criteria for differential
diagnosis of Brugada
syndrome from its
phenocopy (adapted
from Brugada J, et al.,
2018 [45])

паттерна СБ в 1 тип или на фоне введения I класса антиаритмических препаратов [24].

- длина основания треугольника ≥ 4 мм указывает на высокую вероятность наличия СБ у исследуемого пациента [25].

Стратификация риска

Точная стратификация и лечение лиц с высоким риском ВСС являются основными проблемами клинического ведения пациентов с СБ. Синкопальные состояния являются неоспоримым фактором риска и встречается по разным данным у трети пациентов с СБ. По данным мультицентровых рандомизированных исследований у 17–62% пациентов с СБ возникает новое аритмическое событие через 48–84 месяцев после постановки диагноза, которое может стать причиной ВСС [26]. Кроме того, большинство исследований сходятся во мнении, что наличие обмороков в сочетании со спонтанным ЭКГ-паттерном СБ 1-го типа является надежным маркером плохого прогноза – от 6% до 19% пациентов будут иметь аритмические явления в течение 24–39 месяцев после наблюдения [27]. Рекомендуется провести тщательную диагностику для исключения вазовагального и/или нейроопосредованного обморока у пациентов с СБ, поскольку в группе с неаритмическими синкопальными состояниями не наблюдается повышенного риска жизнеугрожающих желудочковых тахикардий [28, 29].

Тем не менее этиологию синкопальных состояний трудно определить в 30% слу-

чаев, что является актуальной проблемой на сегодняшний день. В небольших исследованиях было показано, что данные, полученные с помощью имплантируемых петлевых регистраторов, изменяли терапевтический подход у 20–36% пациентов с СБ, имеющих необъяснимые обмороки [30–32].

На сегодняшний момент не были сформулированы однозначные рекомендации по стратификации риска у бессимптомных пациентов. Неясность относительно тяжести заболевания в этой группе и значимости индуцируемости ЖТ/ФЖ во время ЭФИ для выявления пациентов с высоким риском усугубляет трудности. Сообщаемая годовая частота аритмических событий у бессимптомных пациентов с СБ включает в себя от 0,5% до 1,2%, что в свою очередь приводит к 12% злокачественных ЖА при 10-летнем наблюдении в популяции со средним возрастом 40 лет [33–35]. Также важным фактором риска при СБ является ЭКГ паттерн 1-го типа, вызванный лихорадкой или приемом пищи, поскольку пациенты, демонстрирующие эту особенность, имеют промежуточный риск внезапной смерти [36]. Противоречивые данные свидетельствуют о том, что у пациентов с симптомами легче вызвать аритмии во время ЭФИ. Документ экспертного консенсуса и текущие рекомендации по предотвращению внезапной смерти (HRS/EHRA) не препятствуют проведению ЭФИ (класс IIb) для стратификации СБ, а просто утверждают, что имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) может рассматриваться в случаях индуцируемых желудочковых аритмий [37]. Использование ЭФИ для стратификации риска поддерживается несколькими крупными проспективными регистрами и недавним объединенным анализом индивидуальных данных пациентов, который включал 8 проспективных исследований [38]. Желудочковый рефрактерный период < 200 мс также был предложен в качестве предиктора нежелательных явлений при СБ. У женщин с СБ обычно наблюдаются более доброкачественные клинические проявления с более низким процентом СБ 1 типа на ЭКГ и меньшей распространенностью симптомов [39]. Однако аритмические события по-прежнему случаются у женщин и на сегодняшний день не существует подходящих предикторов риска с учетом половой принадлежности.

В настоящее время нет опубликованных убедительных исследований, посвященных прогностической ценности генетического анализа. Результативность генетического тестирования у пациентов с СБ составляет примерно 20% с геном SCN5A, как единственного имеющего клиническое значение [40]. Интересно, что ни семейный анамнез внезапной

смерти, ни наличие мутации SCN5A не были идентифицированы как факторы риска ни в одной из крупных серий исследований, опубликованных на сегодняшний день. Однако комбинации факторов риска со специфическими генетическими мутациями могут быть прогностическими, например, сочетание мутации SCN5A с внезапной смертью в анамнезе у молодого родственника первой степени родства (возраст < 35 лет). И наоборот, наличие общих полиморфизмов, локализованных в SCN5A, может уравнивать некоторые вредные последствия патогенных вариантов, приводя к более легкому фенотипу СБ и, предполагая возможность того, что полиморфизм может быть полезным инструментом в стратификации риска [41]. Согласно последним рекомендациям HRS/EHRA генетическое тестирование на мутацию гена SCN5A рекомендовано всем пациентам с СБ (класс рекомендаций IC). Рутинное генетическое типирование может быть рассмотрено у родственников пациента с СБ для дальнейшей их диагностики, но не может служить для оценки стратификации риска у данной когорты пациентов.

Лечение при синдроме Бругада

На сегодняшний момент специфического лечения СБ, которое может быть рекомендовано пациентам не существует. Для большинства применяются немедикаментозные меры воздействия: всем пациентам с установленным диагнозом «синдром Бругада» рекомендуется избегать избыточного употребления алкоголя, переедания, приема медикаментов, которые снижают доступность и/или функциональность натриевых каналов, независимо от наличия или отсутствия симптомов, или электрокардиографических проявлений заболевания. Также пациентам необходимо избегать экзогенной гипертермии (например, посещения парных) и незамедлительно принимать жаропонижающие препараты при возникновении лихорадки любой этиологии. Риск серьезных неблагоприятных сердечных событий у бессимптомных пациентов без спонтанного ЭКГ-Бругада-паттерна типа 1 или только с электрокардиографическими изменениями, индуцированными приемом лекарств, является низким, и такие пациенты обычно находятся под наблюдением врача без лечения. Пациенты с обмороком в анамнезе имеют промежуточный риск, а пациенты со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада типа 1, выжившие после остановки сердца, имеют наибольший риск сердечно-сосудистых событий. Медикаментозная терапия синдрома Бругада не разработана. Для лечения непрерывно рециди-

вирующих ЖА предлагается использовать хинидин, изопроterenолол и тедисамил, но применение этих препаратов не имеет доказательной клинической базы. Всем пациентам с СБ и остановкой сердечной деятельности в анамнезе, и/или имеющим историю документированной спонтанной устойчивой ЖТ, показана установка ИКД, которая является на сегодняшний день единственным методом, позволяющим статистически достоверно снизить риск ВСС у симптомных пациентов. Имеются сведения, что эпикардальная катетерная абляция областей передней части выносящего тракта правого желудочка, имеющей декрементные свойства и поздние фрагментированные потенциалы, способствует снижению частоты повторных эпизодов ФЖ и нивелированию подъема сегмента ST на ЭКГ [42]. Современной перспективой лечения пациентов с СБ является генная терапия, направленная на регулятор транспорта белка MOG1 (также известный как фактор высвобождения гуаниновых нуклеотидов RAN), что может успешно обратить вспять функциональные нарушения сердца, ассоциированные с СБ [43].

Катетерная абляция при синдроме Бругада

На первый взгляд кажется, что при первичных электрических заболеваниях, таких как СБ, отсутствует субстрат для абляции (такой как зоны рубцовых изменений, фиброз, жировая инфильтрация, как при аритмогенной кардиомиопатии). Однако недавние исследования связали СБ с интерстициальным фиброзом эпикардиальной поверхности и снижением экспрессии щелевых соединений в ВТПЖ. Катетерная абляция (аритмогенного субстрата и ЖЭС, являющихся триггерами ЖТ/ФЖ) выполняется при СБ только для пациентов с частыми пароксизмами ЖТ, рядами ИКД и электрическими штормами вследствие пароксизмальной ЖТ/ФЖ. Основные подходы катетерной абляции при СБ:

- катетерная абляция (преимущественно) эпикардиального субстрата (фиброз, зоны замедленного проведения) у пациентов с частыми пароксизмами ЖТ/ФЖ;
- элиминация триггеров (пусковой ЖЭС), преимущественно из ВТПЖ/ПЖ, запускающих пароксизмы ЖТ/ФЖ;
- эндокардиальная абляция субстрата (выявляется у < 20% пациентов – зоны замедленного проведения, фрагментированных/фракционированных сигналов).

Профилактическая абляция субстрата при СБ без пароксизмов ЖТ/ФЖ не рекомендуется.

Результаты одного из мета-анализов продемонстрировали, что как эндокардиальная (при ЖЭС), так и эпикардиальная абляция одинаково эффективны в снижении рецидивов ЖА, что указывает на наличие аритмогенных субстратов в этих участках [5].

Субстратное картирование обеспечивает более высокую точность в идентификации аритмогенного участка. Исследование показало, что субстратное электроанатомическое 3D картирование позволяет выявить аритмогенные субстраты в эпикардиальной части ПЖ почти в 99% случаев.

Аномальные сигналы внутрисердечной электрограммы, наблюдаемые при СБ, характеризуются низкой частотой и продолжительностью, отличаются от дискретных, изолированных поздних потенциалов, обычно наблюдаемых в фиброзных рубцах, возникших в результате инфаркта миокарда. Устранение поздних фрагментированных потенциалов и триггеров ЖЭС путем абляции очень эффективно в уменьшении рецидивов ЖТ, ассоциированных с СБ.

Клинический случай

Пациент Б., 28 лет, поступил на стационарное лечение в ГУ РНПЦ «Кардиология» в плановом порядке. На момент поступления предъявлял жалобы на потери сознания во время резкого изменения положения тела в пространстве (резкое вставание, повороты головы). Данные обморочные и предобморочные состояния беспокоили от 3 до 5 раз за месяц. Со слов пациента, до потери сознания чувствовал сердцебиение и мелькание мушек перед глазами. Недержание мочи и стула во время приступов не наблюдалось. До момента полной потери сознания успе-

вал присесть или облокотиться на предметы, людей рядом и позвать на помощь. Данные состояния продолжались несколько секунд. Семейный анамнез не отягощен по материнской линии. По отцовской линии с родственниками контакт не поддерживает. Вредные привычки и приём психотропных, наркотических веществ и других препаратов отрицает. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, эхокардиография без патологических изменений. На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении, определяется синусовый ритм, ЧСС – 54 в минуту, подъем сегмента ST в V1-V2, бругадоподобные изменения 2 типа (рис. 5, а). В палате интенсивной терапии кардиологического отделения № 2 под динамическим наблюдением витальных функций пациенту Б. была выполнена фармакологическая проба с новокаиномидом (10 мг/кг массы тела, внутривенно на разведении 0,9% NaCl 20 мл в течение 10 минут (скорость инфузии 120 мл/час). Во время проведения новокаиномидовой пробы у пациента на 3 минуте наблюдается элевация сегмента ST по 1 типу, а также изменения высоты J волны более чем на 2 мм (0,2 мВ) от исходных значений (рис. 5, б). Во время динамического наблюдения пациента в палате интенсивной терапии спустя сутки после плотного обеда у пациента наблюдается спонтанный паттерн СБ первого типа (рис. 5, в).

Учитывая данные анамнеза (транзиторный паттерн СБ 1 типа, положительная проба с новокаиномидом, синкопальные состояния неясной этиологии) пациенту выставлен диагноз СБ, а также было принято решение

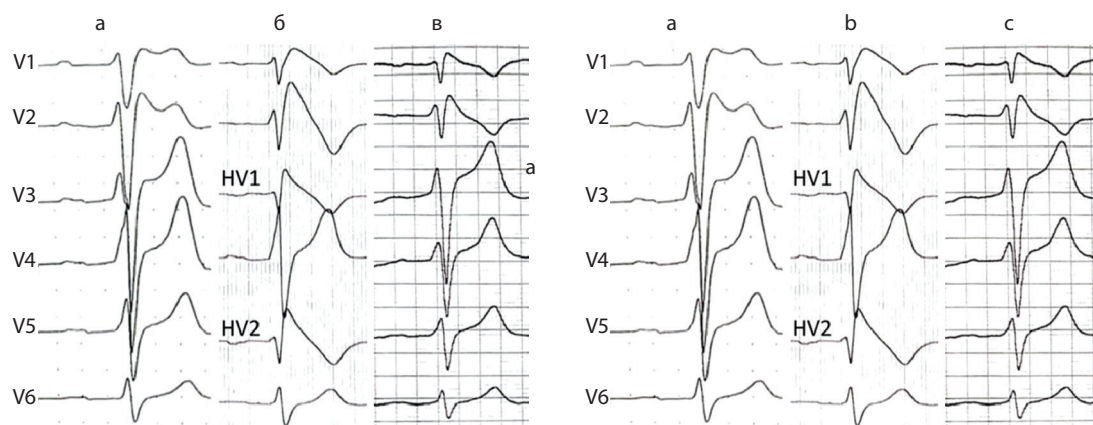


Рисунок 5.
«Бругада-подобные»
изменения
на электрокардиограмме

Figure 5.
Brugada-like changes
on the electrocardiogram

П р и м е ч а н и е: а – ЭКГ-паттерн синдрома Бругада 2-го типа (на момент поступления), б – трансформация в ЭКГ-паттерн синдрома Бругада 1-го типа (на фоне введения новокаиномидом), в – спонтанный ЭКГ-паттерн синдрома Бругада 1 типа (после приёма пищи)

Not e: а – ECG pattern of Brugada syndrome type 2 (at the time of admission), б – transformation into ECG pattern of Brugada syndrome type 1 (during the administration of novocainamide), в – spontaneous ECG pattern of Brugada syndrome type 1 (after a meal)

о генетическом типировании гена SCN5A, продолжении динамического наблюдения при помощи имплантируемого петлевого регистратора с возможностью дистанционного мониторингирования MEDTRONIC LINQ для дальнейшей стратификации риска и решении вопроса об имплантации ИКД. Пациенту было рекомендовано эндокардиаль-

ное ЭФИ исследование, от которого пациент воздержался.

Перед выпиской пациенту были даны рекомендации по избеганию факторов риска, способных провоцировать жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, а также по эксплуатации петлевого регистратора и уходу за послеоперационной раной.

REFERENCES

- Antzelevitch C., Brugada P., Borggreffe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005, vol. 111(5), pp. 659–670. doi: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
- Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggreffe M., Brugada J., Brugada R., et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 2002, vol. 106(19), pp. 2514–2519. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a.
- Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992, vol. 20(6), pp. 1391–1396. doi: 10.1016/0735-1097(92)90253-j.
- Ghassen G., Haissaguerre M., Dina C., Kamakura T., Duchateau J., et al. Left Ventricular Abnormal Substrate in Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*, 2023, vol. 9(10), pp. 2041–2051. doi: 10.1016/j.jacep.2023.05.039.
- Prana Jagannatha G.N., Antara M.P.S., Kosasih A.M., de Liyis B.G., Toding Pratama L.N., Aji W.C. Future direction of substrate-based catheter ablation in Brugada syndrome and other inherited primary arrhythmia syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythmia*, 2023. doi: 10.1002/joa3.12947.
- Hanna E.B., Glancy D.L. ST-segment elevation: Differential diagnosis, caveats. *Cleve Clin J Med*, 2015, vol. 82, pp. 373–384. doi: 10.3949/ccjm.82a.14026.
- Madeira M., Caetano F., Providência R., Almeida I., Trigo J., Nascimento J., et al. Fever-induced type 1 Brugada pattern. *Rev Port Cardiol*, 2015, vol. 34(4), pp. 287. doi: 10.1016/j.repc.2014.10.002.
- Mizusawa Y., Wilde A.A.M. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, vol. 5(3), pp. 606–616. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964577.
- Antzelevitch C., Brugada P., Borggreffe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., Gussak I., LeMarec H., Nademanee K., Riera A.R.P., et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005, vol. 111(5), pp. 659–670. doi: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
- Alings M., Wilde A. “Brugada” syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 1999, vol. 99(5), pp. 666–673. doi: 10.1161/01.CIR.99.5.666.
- Matusik P.T., Rydlewska A., Pudło J., Podolec J., Lelakowski J., Podolec P. Brugada syndrome: New concepts and algorithms in management (RCD code: V 1A.1). *J Rare Cardiovasc Dis*, 2018, vol. 3, pp. 151–160. doi: 10.20418/jrcd.vol3no5.298.
- Rattanawong P., Kewcharoen J., Techorueangwiwat C., Kanitsoraphan C., Mekritthikrai R., Prasitlumkun N., Puttapiban P., Mekraksak P., Vutthikraivit W., Sorajja D. Wide QRS complex and the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythmia*, 2019, vol. 36, pp. 143–152. doi: 10.1002/joa3.12290.
- Wu W., Tian L., Ke J., Sun Y., Wu R., Zhu J., Ke Q. Risk factors for cardiac events in patients with Brugada syndrome: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine*, 2016, vol. 95, pp. e4214. doi: 10.1097/MD.00000000000004214.
- Veerman C.C., Wilde A.A.M., Lodder E.M. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product Nav1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene*, 2015, vol. 573, pp. 177–187.
- Kaplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J., et al. An international compendium of mutations in the SCN5A- encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2010, vol. 7(1), pp. 33–46.
- Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B. et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmiasusceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*, 2015, vol. 24(10), pp. 2757–2763. doi: 10.1093/hmg/ddv036.
- Bokeriya L.A. *Sindrom Brugada: klinicheskie rekomendaczii* [Brugada syndrome: clinical guidelines]. Moskva, 2020. 70 s. (in Russian).
- Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72(14), pp. 1677–1749. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.053.
- Arce M., Riera A., Femen a F., Baranchuk A. Brugada electrocardiographic phenocopy in a patient with chronic Chagasic cardiomyopathy. *Cardiol J*, 2010, vol. 17(5), pp. 525–527.
- Anselm D., Genaro N., Baranchuk A. Possible Brugada phenocopy induced by hypokalemia in a patient with congenital hypokalemic periodic paralysis. *Arg Bras Cardiol*, 2014, vol. 102(1), pp. 104.
- Anselm D., Evans J., Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. *World J Cardiol*, 2014, vol. 6(3), pp. 81–86.
- Chevallier S., Forclaz A., Tenkorang J., et al. New electrocardiographic criteria for discriminating between Brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*, 2011, vol. 58, pp. 2290.
- Serra G., Baranchuk A., Bayes-De-Luna A., et al. New electrocardiographic criteria to differentiate the type-2 Brugada pattern from electrocardiogram of healthy athletes with r'-wave in leads V1/V2. *Europace*, 2014, vol. 16, pp. 1639. doi: 10.1093/europace/euu025.
- Serra G., Baranchuk A., Bayes-De-Luna A., et al. Base of the triangle to determine a Brugada electrocardiogram pattern. *Europace*, 2015, vol. 17, pp. 505. doi: 10.1093/europace/euu359.
- Milman A., Andorin A., Gourraud J.B., et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm*, 2018, vol. 15, pp. 716. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.014.
- Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDictive value) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, pp. 37–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
- Sacher F., Arsac F., Wilton S.B., et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*, 2012, vol. 9, pp. 1272–1279. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.013.
- Hernandez-Ojeda J., Arbelo E., Borrás R., et al. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, pp. 1991–2002. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.029.
- Kubala M., Aissou L., Traullé S., Gugenheim A.-L., Hermida J.-S. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace*, 2012, vol. 14, pp. 898–902. doi: 10.1093/europace/eur319.
- Sakhi R., Assaf A., Theuns D.A.M.J., Verhagen J.M.A., Szili-Torok T., Roos-Hesselink J.W., et al. Outcome of insertable cardiac monitors in symptomatic patients with Brugada syndrome at low risk of sudden cardiac death. *Cardiology*, 2020, vol. 145(7), pp. 413–420. doi: 10.1159/000507075.
- Scrocco C., Ben-Haim Y., Devine B., Tome-Esteban M., Papadakis M., Sharma S., et al. Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: a United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm*, 2022, vol. 19(1), pp. 70–78.
- Sieira J., Cicone G., Conte G., et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long-term prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, vol. 8, pp. 1144.

33. Sieira J., Conte G., Ciconte G., et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart*, 2016, vol. 102, pp. 452. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308556.
34. Sieira J., Conte G., Ciconte G., et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, vol. 8, pp. 777. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002647.
35. Mizusawa Y., Morita H., Adler A., et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2016, vol. 13, pp. 1515. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.044.
36. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., et al., ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(40), pp. 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
37. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation*, 2016, vol. 133(7), pp. 622. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885.
38. Benito B., Sarkozy A., Mont L., et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 52, pp. 1567. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052.
39. Viswanathan P.C., Benson D.W., Balser J.R. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. *J Clin Invest*, 2003, vol. 111(3), pp. 341. doi: 10.1172/JCI16879.
40. Ishikawa T., Kimoto H., Mishima H., Yamagata K., Ogata S., Aizawa Y., et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42(29), pp. 2854–2863. doi: 10.1093/eurheartj/ehab254.
41. Brugada J., Pappone C., Berrueto A., et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, vol. 8(6), pp. 1373–1381. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003220.
42. Huynh K. Gene therapy for Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*, 2022, vol. 19(8), pp. 504. doi: 10.1038/s41569-022-00744-3.
43. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Oct;29(10):1130–59. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00507.x. PMID: 17038146; PMCID: PMC1978482.
44. Antzelevitch, C., Yan, G.-X., Ackerman, M.J., Borggrefe, M., Corrado, D., Guo, J., Gussak, I., Hasdemir, C., Horie, M., Huikuri, H., Ma, C., Morita, H., Nam, G.-B., Sacher, F., Shimizu, W., Viskin, S. and Wilde, A.A.M. (2016), J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Journal of Arrhythmia*, 32: 315–339. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.002>.
45. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433.

Поступила: 03.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1991>

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

К.Ю. Антюх

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

УДК 616.36-003.826-06:616.1-037

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. К.Ю. Антюх. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярные риски. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1991–1999.

Неалкогольная жировая болезнь печени — это многофакторное заболевание со сложным механизмом развития, которое ассоциировано с нарушениями обмена веществ, функции различных органов и систем, а также с возникновением ряда заболеваний, в частности, атеросклероза. По данным научных исследований, проведенных в последние годы, неалкогольная жировая болезнь печени является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и может выступать самостоятельным фактором риска развития болезней

системы кровообращения, независимо от наличия сахарного диабета, дислипидемии или ожирения. Цель настоящей работы — провести анализ опубликованных научно-исследовательских данных по эпидемиологии, этиопатогенезу, диагностике и особенностям клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с болезнями системы кровообращения; охарактеризовать современное состояние проблемы, определить направление проведения дальнейших исследований.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISKS

K. Antyukh

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, cardiovascular risk.

FOR REFERENCES. K. Antyukh. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1991–1999.

Non-alcoholic fatty liver disease is a multifactorial disease with a complicated mechanism development, which is associated with metabolic disorders, the functions of various organs and systems, as well as the occurrence of a number of diseases, in particular atherosclerosis. According to research conducted in recent years, non-alcoholic fatty liver disease is a predictor of adverse cardiovascular events and can act as an independent risk factor

for the development of diseases of the circulatory system, regardless of the presence of diabetes mellitus, dyslipidemia or obesity. The purpose of this work is to analyze the published research data on the epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and features of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diseases of the circulatory system as well as to characterize the current state of the problem and to determine the direction for further research.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой прогрессирующее заболевание, для которого характерна значительная вариабельность гистологических изменений в печени: от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ),

фиброза, цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦР). Для НАЖБП характерна ассоциация с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД), метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их осложнениями, хронической болезнью почек. Данные коморбидные состояния оказывают влияние на естествен-

ное течение друг друга и ведут к синдрому взаимного отягощения. Однако является ли НАЖБП независимым предиктором атеросклероза и ССЗ не до конца ясно.

Цель настоящей работы – провести анализ опубликованных научно-исследовательских данных по эпидемиологии, этиопатогенезу, диагностике и особенностям клинического течения НАЖБП у пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК); охарактеризовать современное состояние проблемы, определить направление проведения дальнейших исследований.

Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

НАЖБП – этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброзом [16].

Выделяют две основные морфологические формы НАЖБП:

1) простой (изолированный) стеатоз – доброкачественное состояние, при котором наблюдается накопление липидов в клетках печени, отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени. Согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений;

2) НАСГ – более агрессивная форма НАЖБП, который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и формированием в исходе ГЦР [1].

Хотя номенклатура «неалкогольная жировая болезнь печени» широко используется, всегда считалось, что термин «неалкогольный» не точно отражает этиологию заболевания, а термин «жировая» в названии заболевания считается некоторыми авторами стигматизирующим. В настоящее время установлено, что существуют перекрестные биологические процессы, которые могут способствовать развитию как НАЖБП, так и заболеваний печени, связанных с избыточным употреблением алкоголя (АБП). Eslam et al. в 2020 году [14, 15] было предложено использовать термин «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени» (МАСБП). А в 2023 году было разработано консенсусное заявление Delphi

по изменению номенклатуры «неалкогольной жировой болезни печени» на термин «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени», который объединяет пациентов с жировой болезнью печени независимо от количества и характера потребления алкоголя [13]. Критерии постановки диагноза основаны на наличии доказанного стеатоза печени и хотя бы одного из пяти кардиометаболических факторов риска:

1. Индекс массы тела ≥ 25 кг/м² или окружность талии > 94 см (М), > 80 см (Ж) с поправкой на этническую принадлежность;

2. Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л [100 мг/дл] или уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки $\geq 7,8$ ммоль/л [≥ 140 мг/дл] или HbA1c $\geq 5,7\%$ [39 ммоль/л] или установленный СД 2 типа или свидетельство о медикаментозном лечении СД 2 типа;

3. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или антигипертензивное лечение в анамнезе;

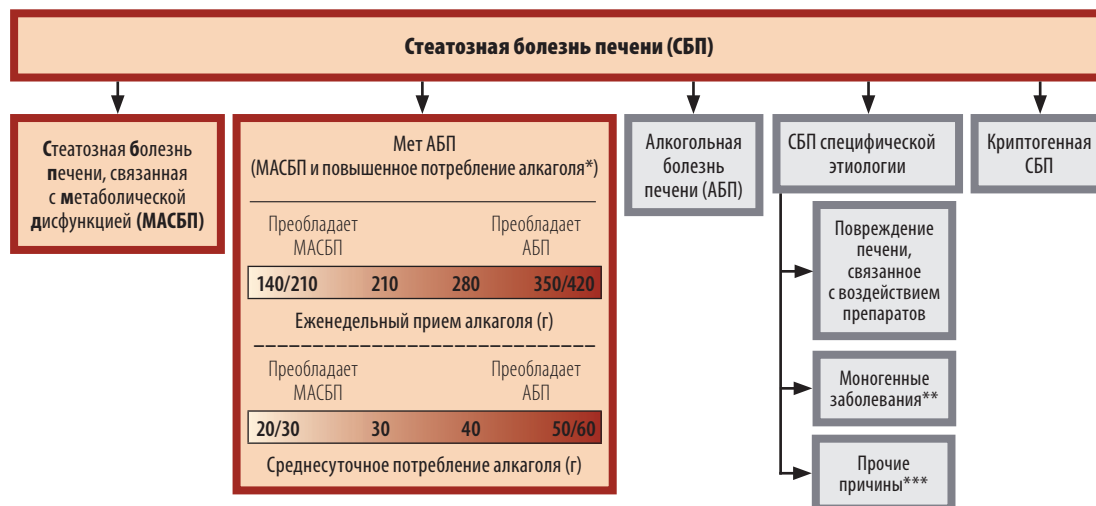
4. Триглицериды в плазме крови $\geq 1,70$ ммоль/л [150 мг/дл] или лечение, снижающее уровень триглицеридов, в анамнезе;

5. Холестерин липопротеинов высокой плотности в плазме крови $\leq 1,0$ ммоль/л [40 мг/дл] (М) и $\leq 1,3$ ммоль/л [50 мг/дл] (Ж) или лечение, снижающее уровень липидов, в анамнезе.

Для стеатоза различной этиологии предложено использовать общий термин «стеатозная болезнь печени» (СБП), вместо «неалкогольный стеатогепатит» – «стеатогепатит, связанный с метаболической дисфункцией» (МАСГ). Лица, у которых отсутствуют явные кардиометаболические критерии и неизвестна причина стеатоза, имеют криптогенную СБП. Отдельно выделяют алкогольную болезнь печени (АБП). Кроме того, эксперты предложили использовать аббревиатуру МетАБП для обозначения пациентов с МАСБП, которые употребляют большое количество алкоголя (140–350 г в неделю для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин; 20–50 г в день для женщин, 30–60 г в день для мужчин). Среди пациентов с МетАБП следует выделять людей с преобладающей МАСБП или преобладающей АБП.

Классификация стеатозной болезни печени представлена на рисунке 1.

Наличие эпидемиологической и патогенетической связи между НАЖБП, метаболической дисфункцией и инсулинорезистентностью легло в основу представления о том, что диагноз стеатозной болезни печени должен основываться на утвердительных, а не исключающих критериях, таких как отсутствие злоупотребления алкоголем. Диагностические критерии были выбраны



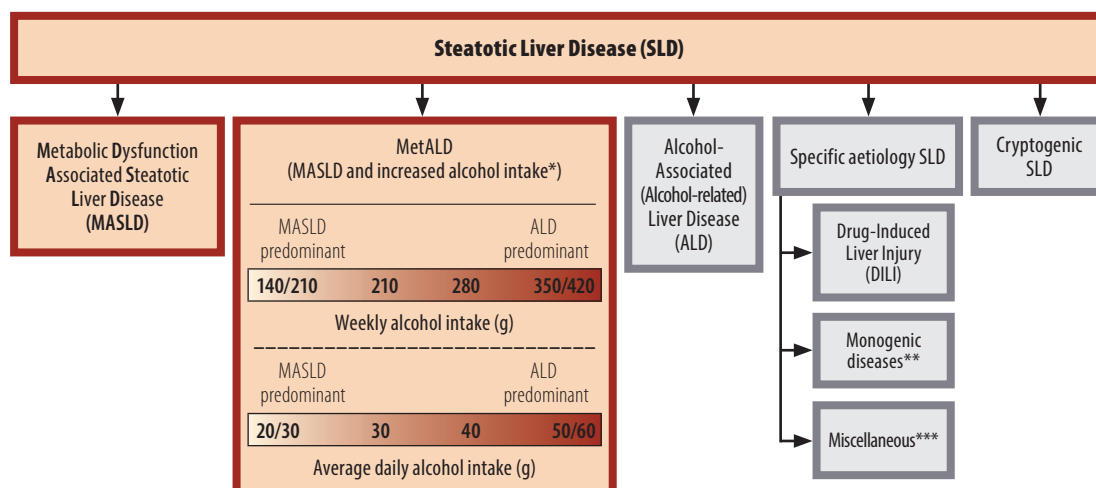
* Еженедельное потребление: 140–350 г для женщин, 210–420 г для мужчин (в среднем в день 20–50 г для женщин, 30–60 г для мужчин)

** например, дефицит лизосомальной кислой липазы, болезнь Вильсона, гипобеталипопротеинемия, врожденные нарушения метаболизма

*** например, вирус гепатита С, недостаточность питания, целиакия

Адаптировано по Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratzliff Vlad, Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

Рисунок 1.
Классификация
стеатозной
болезни печени



* Weekly intake 140–350g female, 210–420 g male (average daily 20–50 g female, 30–60 g male)

** e.g., Lysosomal Acid Lipase Deficiency, Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

*** e.g., Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease

Adapted from Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratzliff Vlad, Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

Figure 1.
Steatotic Liver Disease
sub-classification

таким образом, чтобы они соответствовали кардиометаболическим факторам риска, которые связаны с резистентностью к инсулину и уже хорошо известны в контексте влияния на сердечно-сосудистые риски [13] (рисунок 2).

Консенсусное заявление вызвало дискуссию среди врачей специалистов, многие из которых считают, что предложенные изменения приведут к путанице, в особенности на уровне первичного звена здравоохранения. Некоторые клиницисты опасаются,

что изменения номенклатуры повлияют на взаимодействие между врачом и пациентом.

Эпидемиология

НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза. В настоящий момент распространенность НАЖБП носит характер пандемии, коррелируя с частотой встречаемости ожирения среди населения. Данное заболевание реги-

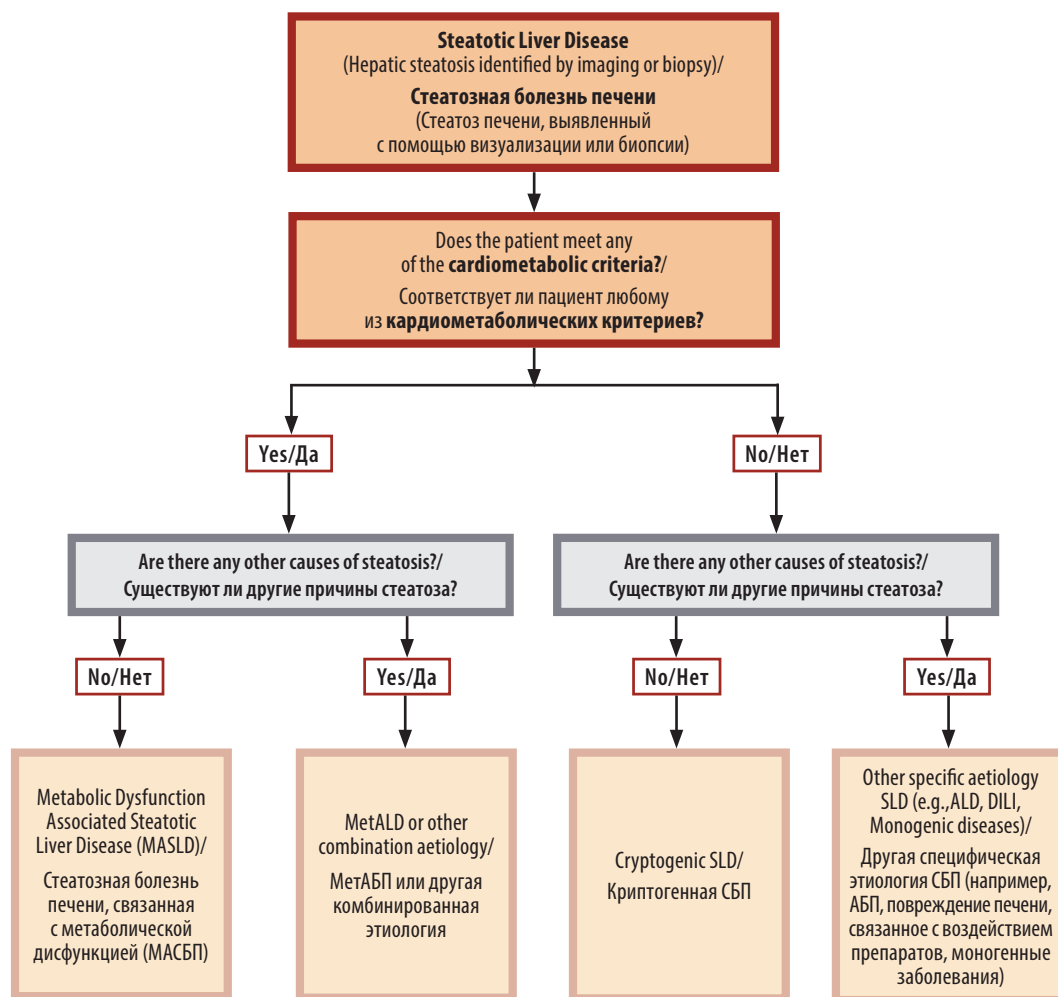


Рисунок 2.
Диагностические
критерии МАСБП

Figure 2.
MASLD diagnostic criteria

Адаптировано по Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratziu Vlad; Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

Adapted from Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratziu Vlad; Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

стрируется как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий [9]. Согласно данным метаанализа Z. Younossi et al. (2016) [2], включающим более 8 млн человек из 22 стран, глобальная распространенность НАЖБП в мире составила 25,24 % (95 % доверительный интервал – ДИ 22,10– 28,65), при чем самые высокие показатели распространенности наблюдались на Ближнем Востоке и в Южной Америке. Более поздний метаанализ M. Le et al. (2021 г.), обобщивший результаты 245 исследований (более 5 млн человек), продемонстрировал, что общая мировая распространенность НАЖБП составляет 29,8 % (95 % ДИ 28,6 – 31,1) [10]. Последняя метааналитическая работа Z. Younossi et al. (2023 г.) показала, что глобальная распространенность НАЖБП преодолела 30 % рубеж и составляет 32,16 % (95 % ДИ 18,40–50,14) (Рис. 3) [11]. Метаанализ Wu Y et al. (2020) показал, что

общая распространенность НАЖБП в Китае составляет 29,88 %; при наличии у участников исследования СД 2 типа (51,83% против 30,76%) и ожирения (66,21% у людей с нарушением жирового обмена против 11,72% с нормальной массой тела) частота выявления НАЖБП увеличивалась [8]. В России, согласно многоцентровому эпидемиологическому исследованию DIREG2 (регистр заболевания НАЖБП), у пациентов первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения вне зависимости от причины обращения, распространенность НАЖБП составила 37,3 % [1]. В 2014 году в сравнении с данными 2007 года был продемонстрирован рост распространенности НАЖБП с 27,0 % до 37,3 % [3]. Younossi ZM, et al. (2011), изучая распространенность НАЖБП в период с 1988 по 2008 гг., продемонстрировали ее двукратное увеличение – с 5,5 % в 1988–1994 гг. до 11,0 % в 2005–2008 гг. [4, 5].

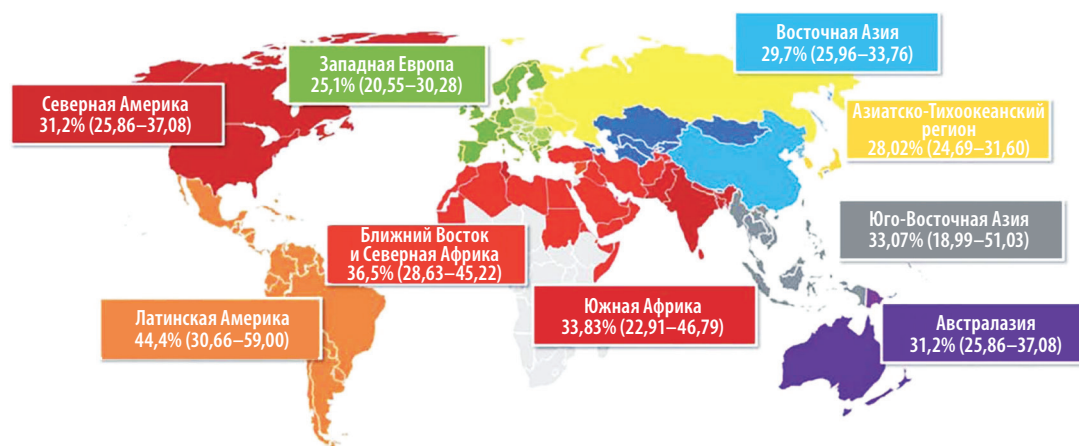


Рисунок 3.
Распространенность
НАЖБП в мире

Адаптировано по Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004 [11].

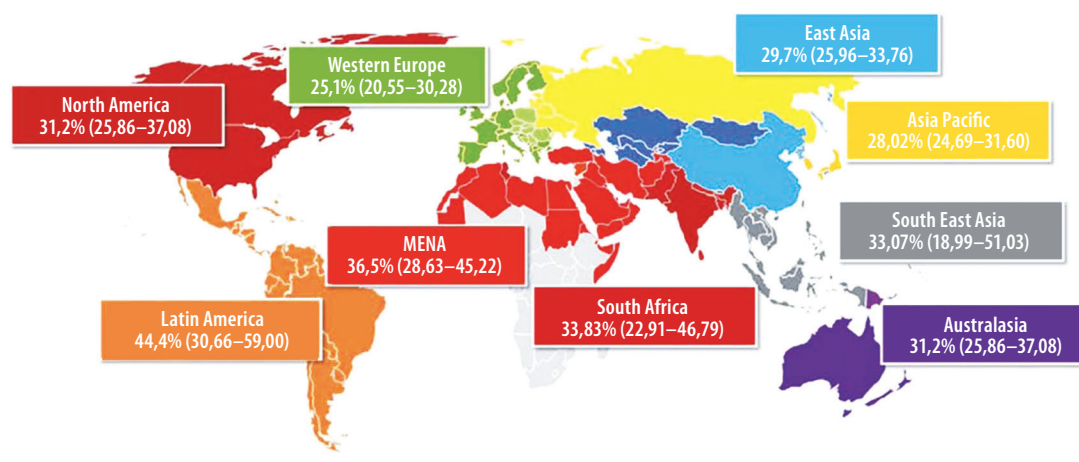


Figure 3.
Prevalence of NAFLD
in the world

Adapted from Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004 [11].

Аналогичные данные были представлены в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), где стеатоз печени определялся с помощью расчетного индекса Fatty Liver Index (FLI ≥ 30 (US), а его распространенность составила 18 % в 1988–1991 гг. и 31 % в 2011–2012 гг. [3].

Растущая распространенность, отсутствие эпидемиологических данных о НАЖБП в Республике Беларусь, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения эпидемиологии и патогенетических механизмов развития НАЖБП у пациентов с БСК.

Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени: «теория двух ударов»

О НАЖБП говорят, когда количество гепатоцитов, содержащих липиды, обнаруженное с помощью методов визуализации

или гистологии, превышает 5 % от их общей массы при отсутствии других известных этиологических причин, таких как алкоголь, вирусный гепатит, наследственные заболевания печени или длительное использование цитостатических препаратов [1, 7].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. В 1998 году для описания патогенеза НАЖБП была предложена теория «двух ударов или толчков» [6]. Было высказано предположение, что «первый удар» характеризуется накоплением свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов в гепатоцитах, увеличением количества липидов в печени и развитием стеатоза.

СЖК образуются в печени тремя различными путями:

1) высвобождение СЖК в кровоток из жировой ткани путем липолиза триглицери-

дов с последующим метаболизмом в печени (примерно 60%, адипоциты являются местом повышенного высвобождения СЖК);

2) пищевые источники: образование СЖК в гепатоцитах из жиров и углеводов пищевых продуктов (около 14%);

3) липогенез *de novo* в печени (около 26%, конверсия углеводов в жиры в печени) [1].

Впоследствии для прогрессирования НАСГ и развития фиброза требуется «второй удар», в результате чего возникает оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, митохондриальная дисфункция из-за повреждения митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления жирных кислот.

В настоящее время все чаще обсуждается гипотеза «множественного или мультифакторного патогенеза», включающая различные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, оксидативный стресс, активация воспалительного каскада, дисбаланс цитокинов и адипокинов, липидные нарушения, активация врожденного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [7].

Инсулинорезистентность и липотоксичность

Перегруженные жиром ткани (печень, мышцы, белая жировая ткань) снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию инсулина, в результате чего формируется периферическая ИР, сопровождающаяся гипергликемией и/или гиперинсулинемией [17]. ИР приводит к усилению липолиза резистентной к инсулину жировой (висцеральной) ткани с высвобождением повышенного количества СЖК в кровоток, в то время как в печени снижается скорость их окисления. СЖК связываются с альбумином и доставляются в печень. Поглощение гепатоцитами СЖК опосредуется белком СЖК (FABP-1, fatty acid binding protein-1) и транслоказами СЖК (FAT/CD36, fatty acid translocase/CD36), уровень которых у пациентов с нарушением жирового обмена и НАЖБП повышен, в меньшей степени – пассивной диффузией [19]. Увеличение поступления СЖК и снижение скорости их окисления повышает синтез триглицеридов и их дальнейшую аккумуляцию в печени, что приводит к стеатозу. В результате развития ИР и гипергликемии, а также инфильтрации гепатоцитов триглицеридами при НАЖБП происходит снижение поглощения глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, замедление синтеза гликогена

в печени, ингибирование сигналов инсулина на уровне инсулинового рецептора, активация гликолиза, липолиза и глюконеогенеза. Увеличение циркуляции и окисления СЖК вызывает повреждение тканей, в том числе гепатоцитов (липотоксичность) [18]. Кроме того, в гепатоцитах пациентов с НАЖБП усиливается липогенез *de novo* из глюкозы и фруктозы [20]. «Первый удар», характеризующийся накоплением липидов в печени, вызванным резистентностью к инсулину, многие ученые по-прежнему считают первым и основным звеном в патогенезе НАЖБП.

Оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, перекисное окисление липидов и воспаление

СЖК при НАЖБП являются основным источником для синтеза триглицеридов. Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению секреции холестерина липопротеинов очень низкой плотности, возрастанию роли β -пероксисомного и ω -микросомального окисления, которое протекает с участием цитохрома P-450 (CYP2E1, CYP4A), что ведет к снижению роли митохондриального окисления и появлению дефицита аденозинтрифосфата [17]. Как известно, β -окисление в здоровой печени происходит в митохондриях, но в условиях НАЖБП концентрация СЖК становится стабильно высокой, что приводит к митохондриальной дисфункции из-за повреждения митохондрий и развитию феномена липотоксичности, которому принадлежит важнейшая роль в трансформации жировой инфильтрации печени в НАСГ. Поврежденные митохондрии обладают способностью усиленно окислять СЖК, что ведет к оксидативному стрессу из-за преобладания активных форм кислорода над антиоксидантами, увеличению продукции активных форм кислорода и запуску перекисного окисления липидов, активации цитокинов, формированию воспаления. Цитокины являются ключевым звеном в прогрессировании стеатозной болезни печени. Повышение продукции провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления влечет за собой повреждение гепатоцитов и стимуляцию фиброгенеза. Модуляторами клеточного ответа гепатоцитов на липотоксичность могут служить микрофлора кишечника, различные хемокины, цитокины, адипоцитокины, свободный холестерин и мочевая кислота [19]. Все чаще выносятся на обсуждение вопрос влияния на развитие НАЖБП генетических факторов и дисбиоза кишечника.

Неалкогольная жировая болезнь печени как самостоятельный фактор кардиоваскулярного риска

Большинство пациентов с НАЖБП имеют кардиометаболические факторы риска [5]. Дисфункциональная висцеральная жировая ткань, повышенное накопление эктопического жира в печени и других органах (перикард, поджелудочная железа, скелетные мышцы) тесно связаны с неблагоприятными кардиометаболическими исходами [12]. НАЖБП связана с широким спектром сердечно-сосудистых осложнений, включая раннее развитие атеросклероза [22], фибрилляции предсердий [23, 24], диастолической дисфункции левого желудочка [25], нарушений проводимости [26] и аортального стеноза [27].

Наличие у пациента НАЖБП ассоциировано с повышенной распространенностью традиционных факторов кардиоваскулярного риска (ожирение, СД, инсулинорезистентность), однако в последнее время все чаще появляются доказательства независимого влияния НАЖБП на суммарный кардиоваскулярный риск [21].

НАЖБП может предшествовать и способствовать развитию некоторых ССЗ. По данным Donati G. et al. (2004) [30] установлено, что НАЖБП гораздо чаще встречается у лиц с ожирением и артериальной гипертензией (АГ) (30,9 %) по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением (12,7%). Кроме того, НАЖБП сама по себе может быть фактором риска при АГ [29]. Так в исследовании Ma J et al. (2017) пациенты с исходной АГ имели более высокие шансы возникновения жировой дистрофии печени по сравнению с пациентами без синдрома повышения артериального давления (отношение шансов 3,34 [95 % ДИ, 2,04–5,49]; $p < 0,03$). Увеличение содержания липидов в печени на одно стандартное отклонение было связано с увеличением шансов возникновения АГ (отношение шансов 1,42 [95% ДИ, 1,15–1,76]; $P = 0,001$) [32]. Связь между НАЖБП и АГ была установлена в отсутствие полного спектра метаболического синдрома и ожирения, подразумевая независимые отношения. Однако, несмотря на приведенные выше данные, АГ менее тесно связана с развитием НАЖБП по сравнению с дислипидемией и ожирением [28]. Будущие исследования должны будут выяснить, является ли НАЖБП патогенным фактором АГ и могут ли изменения статуса НАЖБП с течением времени изменить риск возникновения АГ. Среди механизмов, которые могут лежать в основе взаимосвязи НАЖБП и АГ, согласно дан-

ным Zhao YC, et al. (2019), упоминаются системное воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, влияние НАЖБП на тонус сосудов, нарушение состава и разнообразия кишечной микробиоты, генетические и эпигенетические факторы [31].

Самостоятельное значение НАЖБП в развитии сердечно-сосудистых осложнений подтверждено Giovanni Targher et al. (2007). В исследовании приняло участие 2103 пациентов с СД 2 типа, у которых при наличии НАЖБП отмечалась большая частота несмертельной ишемической болезни сердца (ИБС) (инфаркта миокарда или реваскуляризации) и сердечно-сосудистых смертей, увеличение риска отмечалось после коррекции по многочисленным метаболическим факторам (ОР 1,96, 95% ДИ 1,4–2,7; $p < 0,001$) [33].

Исследование Toufik Mahfood Haddad et al. (2017), в котором приняли участие 25 837 пациентов с НАЖБП, продемонстрировало значительно более высокий риск клинического развития ССЗ в группе пациентов с НАЖБП (ОР: 1,77; 95% ДИ: 1,26–2,48, $p < 0,001$) и более чем двукратное повышение риска ИБС (ОР 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92) и, как следствие, сердечно-сосудистой смертности в группе лиц с НАЖБП (ОР 1,46, 95% ДИ 1,31–1,64) [228], при этом повышение кардиоваскулярных рисков не зависело от наличия АГ и дислипидемии [34].

Метаанализ 16 наблюдательных и ретроспективных исследований с участием 34 043 взрослых (36,3 % с НАЖБП) показал, что прогноз жизни пациентов с НАЖБП определяется сердечно-сосудистыми событиями в большей степени, чем печеночными осложнениями. Пациенты с НАЖБП имели более высокий риск фатальных и/или нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем пациенты без НАЖБП (ОР 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13), при этом у пациентов с более «тяжелой» НАЖБП развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий регистрировалось чаще (ОР 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75).

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой самое частое хроническое поражение печени, ассоциированное с увеличением кардиоваскулярного риска. Наличие неалкогольной жировой болезни печени у пациента с болезнями системы кровообращения требует мультидисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и лечению с целью снижения печеночных и сердечно-сосудистых рисков.

Учитывая высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени, ее связь со многими коморбидными состояниями, взгляды на терминологию заболевания, а также отсутствие эпидемиологических данных о стеатозной болезни печени в Республике Беларусь, изучение неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных с ней состояний нуждается в продолжении.

REFERENCES

- Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Breder V.V., Geyvandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Pogossova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Nacionalnyj konsensus dlya vrachej po vedeniyu vzroslykh pacientov s nealkogolnoj zhirovoy bolezn'yu pecheni i ee osnovnymi komorbidnymi sostoyaniyami [The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities]. *Ter Arkhiv*, 2022, vol. 94, no. 2, pp. 216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363. (in Russian).
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*. 2016, vol. 64, no. 1, pp. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogolnoj zhirovoy bolezn'yu pecheni v rossii (rezultaty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREG L 01903) [Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 32–38. (in Russian).
- Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Soplenko A.G., Filichkina E.M., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Redko A.N., Yakushin S.S., Drapkina O.M. Rasprostranennost nealkogolnoj zhirovoy bolezn'yu pecheni sredi naseleniya trudospособного возраста: associacii s socialno-demograficheskimi pokazatelyami i povedencheskimi faktorami riska (DANNYE ESSE-RF-2) [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022, vol. 21, no 9, pp. 40–49. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356 (in Russian).
- Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M., et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, vol. 9, no. 6, pp. 524–530. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 1998, vol. 114, pp. 842–845. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
- Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J*. 2020, vol. 134, pp. 8 doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.
- Wu Y., Zheng Q., Zou B., Yeo Y.H., Li X., Li J., et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product: a meta-analysis. *Hepatal Int*, 2020, vol. 12, pp. 259–269. doi: 10.1007/s12072-020-10023-3.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*, 2023, vol. 25, no. 5, pp. 313–319. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
- Le M.H., Yeo Y.H., Li X., et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, vol. 20, no. 12, pp. 2809–2817. doi: 10.1097/HCG.000000000000244.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023, vol. 77, no. 4, pp. 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Kotovskaya Yu.V. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. *Consilium Medicum*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 253–258. doi: 10.26442/20751753.2023.4.202275.
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., Romero D., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- Eslam M., Sanyal A.J., George J., Sanyal A., Neuschwander-Tetri B., Tiribelli C., et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020, vol. 158, pp. 1999–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Eslam M., Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020, vol. 7, pp. 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Pakhomova I.G., Knorrin G.Yu. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn'yu pecheni i serdechno-sosudistaya patologiya: osobennosti vedeniya pacienta na klinicheskom primere [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example]. *Experimental Clin Gastroenterology*, 2022, no. 9(205), pp. 290–297. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297. (in Russian).
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Geyvandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Pogossova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni, Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii, Rossijskoj associacii endokrinologov, Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov i Nacionalnogo obshchestva profilakticheskoy kardiologii po diagnostike i lecheniyu nealkogolnoj zhirovoy bolezn'yu pecheni [Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, 2022, vol. 32, no 4, pp. 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140. (in Russian).
- Pavlov Ch.S., Kuznetsova E.A., Arslanyan M.G., Semenistaya M.Ch., Glushenkov D.V., Nikolenko V.N. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn'yu pecheni: sovremennyye koncepcii etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya [Non-alcoholic fatty liver disease: modern concepts of etiology, pathogenesis]. *Med Vestn Severnogo Kavkaza*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 230–234. doi: 10.14300/mnnc.2017.1206.
- Drapkina O.M., Yafarova A.A. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn'yu pecheni i serdechno-sosudistyy risk: sostoyanie problemy [Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State]. *Rat Pharmacother Cardiology*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 645–650. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650. (in Russian).
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2014, vol. 146, pp. 726–735. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.049.
- Younossi Z. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016, vol. 64, pp. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.

Источник финансирования: Исследование проводится в рамках задания НИОК(Т)Р «Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях» совместно с ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. № гос. регистрации 20221914 от 27.12.2022.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

22. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J., Fan D.H., Van Poucke S., Chen Y.P., Fu S.W., Zheng M.H. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*, 2018, vol. 2, pp. 376–392. doi: 10.1002/hep4.115.
23. Mantovani A., Dauriz M., Sandri D., Bonapace S., Zoppini G., Tilg H., Byrne C.D., Targher G. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int*, 2019, vol. 39, pp. 758–769. doi: 10.1111/liv.14044.
24. Cai X., Zheng S., Liu Y., Zhang Y., Lu J., Huang Y. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver Int*, 2020, vol. 40, pp. 1594–1600. doi: 10.1111/liv.14461.
25. Wijarnpreecha K., Lou S., Panjawan P., Cheungpasitporn W., Pungpaong S., Lukens F.J., Ungprasert P. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 2018, vol. 50, pp. 1166–1175. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.004.
26. Cheungpasitporn W., Ungprasert P. Association between cardiac conduction defect and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*, 2020, vol. 33, pp. 661–666. doi: 10.20524/aog.2020.0535.
27. Di Minno M.N., Di Minno A., Ambrosino P., Songia P., Tremoli E., Poggio P. Aortic valve sclerosis as a marker of atherosclerosis: novel insights from hepatic steatosis. *Int J Cardiol*, 2016, vol. 217, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.162.
28. Muzurović E., Peng C.C., Belanger M.J., Sanoudou D., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. *Hypertension*, 2022, vol. 79, no 7, pp. 1319–1326. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17982.
29. Oikonomou D., Georgiopoulos G., Katsi V., Kourek C., Tsioufis C., Alexopoulou A., Koutli E., Tousoulis D. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, vol. 30, pp. 979–985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001191.
30. Donati G., Stagni B., Piscaglia F., Venturoli N., Morselli-Labate A.M., Rasciti L., Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*, 2004, vol. 53, no 7, pp. 1020–3. doi: 10.1136/gut.2003.027086.
31. Zhao Y.C., Zhao G.J., Chen Z., She Z.G., Cai J., Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*, 2020, vol. 75, no 2, pp. 275–284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
32. Ma J., Hwang S.J., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Chung R.T., Benjamin E.J., Levy D., Fox C.S., Long M.T. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*, 2017, vol. 66, pp. 390–397. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022.
33. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Tessari R., Zenari L., Lippi G., Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, no 8, pp. 2119–2121. doi: 10.2337/dc07-0349.
34. Mahfood H.T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, vol. 11, no. 1, pp. 209–S216. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.033.
35. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*, 2016, vol. 65, no. 3, pp. 589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

Поступила: 26.08.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2000>

ПЕРСПЕКТИВЫ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.А. Бируля^{1,2}, М.И. Казакова^{1,3}, Г.Б. Мельникова⁴, Е.Б. Петрова^{1,2}, С.А. Чижик⁴, Н. П. Митьковская^{1,2}Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» г. Минск, Республика Беларусь¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология»²Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь³Государственное научное учреждение «Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси»⁴
koloboma@list.ru

УДК 612.17-092-08-07:620.187

Ключевые слова: микроциркуляция, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая бляшка, форменные элементы крови.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.А. Бируля, М.И. Казакова, Г.Б. Мельникова, Е.Б. Петрова, С.А. Чижик, Н. П. Митьковская. Перспективы атомно-силовой микроскопии в изучении патологических процессов у пациентов кардиологического профиля. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2000–2008.

Во всем мире вопросу изучения фундаментальных клеточных процессов посвящены многочисленные изыскания. Развитие новых методов исследований с высокой разрешающей способностью сделало возможным изучение патологических процессов на микро- и наноразровне. Атомно-силовая микроскопия – один из перспективных методов получения качественной и количественной информации о патологических состояниях, основанный на анализе топографии поверхности (размеров, шероховатости) и локальных механических свойств (модуля упругости, силы адгезии,

трибологических характеристик) структурных элементов клеток и тканей. В статье кратко описан принцип работы метода и возможности его применения в различных областях медицины (терапии, онкологии, офтальмологии, трансфузиологии, стоматологии и др.). Подробно представлена роль форменных элементов крови (эритроциты, тромбоциты) в патогенезе заболеваний у пациентов кардиологического профиля. Рассмотрены возможности метода в изучении характеристик атеросклеротической бляшки в коронарных артериях на разных этапах атерогенеза.

PROSPECTS OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN STUDYING PATHOLOGICAL PROCESSES IN CARDIOLOGICAL PATIENTS

А.А. Birulya^{1,2}, М.И. Kazakova^{1,3}, G.B. Melnikova⁴, E.B. Petrova^{1,2}, S.A. Chizhik⁴, N.P. Mitkovskaya^{1,2}Belarusian State Medical University, Belarus, Minsk¹Scientific and practical centre «Cardiology»²Republican Clinical Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Belarus³A.V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus⁴**Key words:** microcirculation, ischemic heart disease, atherosclerotic plaque, blood cells.**FOR REFERENCES.** A.A. Birulya, M.I. Kazakova, G.B. Melnikova, E.B. Petrova, S.A. Chizhik, N.P. Mitkovskaya. Prospects of atomic force microscopy in studying pathological processes in cardiological patients. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 2000–2008.

Numerous studies have been devoted to the study of fundamental cellular processes all over the world. The development of new research methods with high resolution has made it possible to study pathological processes at the micro and nanoscale. Atomic force microscopy is one of the promising methods for obtaining qualitative and quantitative information about pathological conditions, based on the analysis of surface topography (dimensions, roughness) and local mechanical properties (modulus of elasticity, adhesion strength,

tribological properties) of structural elements of cells and tissues. The article briefly describes the principle of operation of the method and the possibilities of its application in various fields of medicine (therapy, oncology, ophthalmology, transfusiology, dentistry, etc.). The role of shaped blood elements (erythrocytes, platelets) in the pathogenesis of cardiological diseases is presented in detail. The possibilities of the method in studying the characteristics of atherosclerotic plaque in coronary arteries at different stages of atherogenesis are considered.

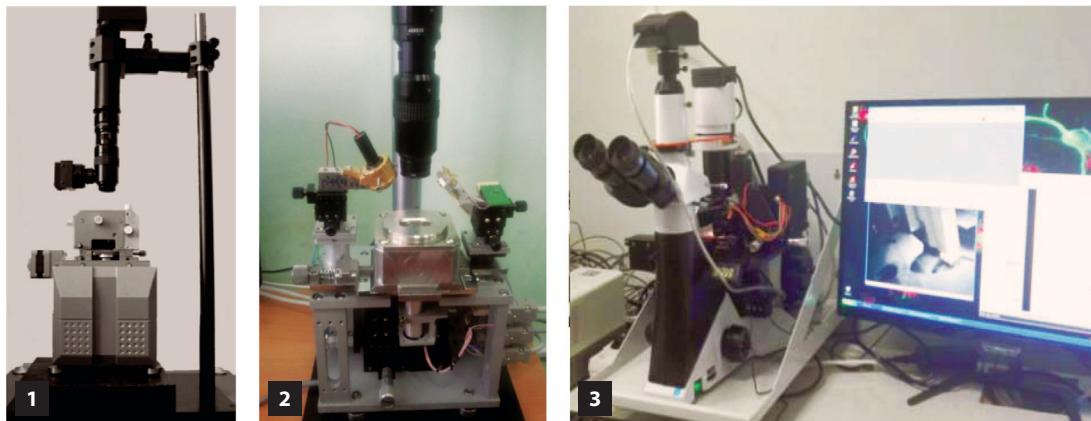


Рисунок 1. Атомно-силовой микроскоп NT-206 (ОДО «Микротестмашины», Республика Беларусь) для проведения исследований на воздухе (1); multifunctional complexes for the analysis of biological cells in vitro, разработанные в Институте тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси (2, 3)

Figure 1. Atomic force microscope NT-206 (Microtest Machines ODO, Republic of Belarus) for conducting research in air (a); multifunctional complexes for the analysis of biological cells in vitro, developed at the A.V. Lykov Institute of Heat and Mass Transfer of the National Academy of Sciences of Belarus (2, 3)

История развития медицины неразрывно связана с научно-техническим прогрессом. В частности, совершенствование методов исследования открывает новые возможности как для понимания патологических процессов, лежащих в основе заболевания, так и для практической медицины. Развитие и дальнейшее усовершенствование микроскопических методов исследований открыло новые возможности в изучении патогенеза заболеваний.

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) – один из современных высокотехнологичных методов исследования, обеспечивающих получение уникальной информации о структурных элементах биологических макрообъектов на наноуровне в среде воздуха, а также проведение анализа протекающих фундаментальных клеточных процессов в режиме реального времени (изменение цитоскелета клеток и др.), благодаря инструментальной возможности метода получать информацию в жидкой среде при минимальной фиксации объектов (рисунок 1). В жидких средах исследуют клетки в живом (нативном) состоянии или после слабой химической фиксации (например, разбавленным раствором глутарового альдегида с концентрацией ме-

нее 0,5% и временем воздействия несколько минут). Химическую фиксацию используют в том случае, если клетки являются чувствительными к механическому воздействию острой АСМ-зонды при сканировании [1, 2].

Принцип работы АСМ основан на взаимодействии зонда кантилевера с поверхностью образца. Регистрируется отклонение зонда от поверхности на основании смещения луча лазера относительно фотодиода. Величина отклонения зависит от силы взаимодействия зонда с поверхностью образца (притяжения и отталкивания). На основе полученных данных формируется информация в контактном и динамическом режимах работы о морфологии (размеры объектов), структуре (нашероховатость, масштабные параметры структурных элементов клеточной мембраны) и физико-механических свойствах (модуль упругости, сила адгезии, коэффициент и сила трения, электрические и магнитные свойства поверхности и др.) клеточной поверхности (рисунок 2). Анализ комплекса полученных данных дает возможность спрогнозировать функциональные нарушения и развитие патологических процессов.

Области применения АСМ в современной биотехнологии и медицине достаточно

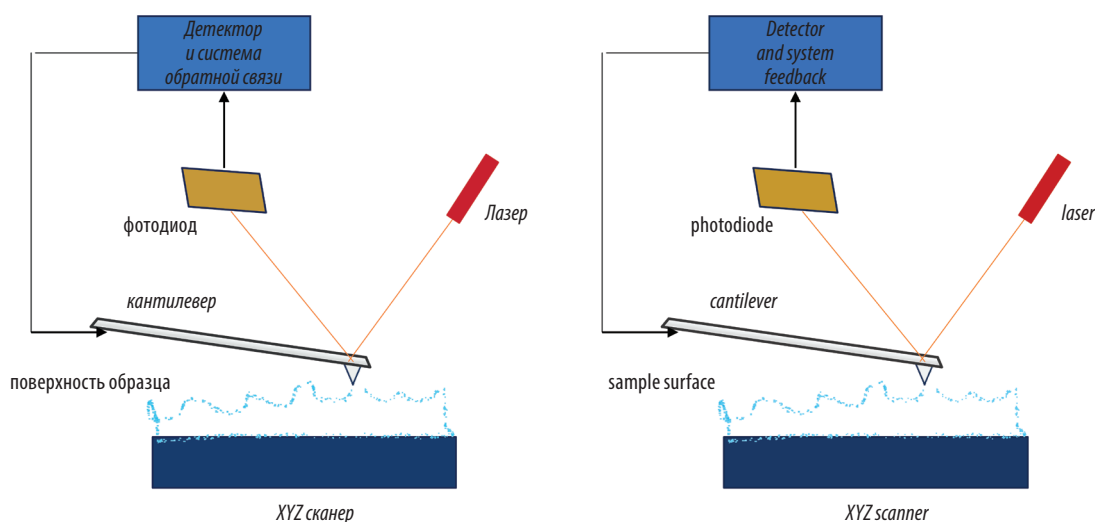


Рисунок 2. Принцип работы атомно-силового микроскопа

Figure 2. Operating principle of an atomic force microscope

разнообразны. На сегодняшний день получены АСМ-изображения белков, нуклеиновых кислот, ДНК, РНК, бактерий, вирусов, раковых клеток, структурных элементов костных и мышечных тканей, органоидов, кожи и органов [3, 4, 5].

Анализируется воздействие различных химических агентов на структуру и свойства имплантантов. Так, в работе Гайдаша А. А. и соавторов, проведено исследование воздействия различных сшивающих агентов на структуру коллагеновых волокон перикардов на примере исходного биопротеза «Биокард», и образцов биопсированного перикарда пациентов без патологических изменений. С использованием АСМ показано, что основой модифицирующего воздействия диглицидиловых эфиров этиленгликоля на перикард являются сшивки, которые образуют плотную сеть пластифицированных стяжек с тонковолокнистой структурой (рисунок 3). Диглицидиловые эфиры этиленгликоля вызывают в микроструктуре перикардов комплекс политопных структурно-механических сдвигов, увеличивающих вероятность постимплантационных осложнений и способных существенно уменьшить долговечность трансплантатов [6].

Структура и состав поверхностного слоя мембран клетки являются определяющими во взаимодействии поверхностей зонда и клетки [7, 8, 9]. С помощью АСМ изучают, как правило, не популяции или слои клеток, а отдельные клетки и молекулы. На уровне отдельных клеток выявляют неоднородность структуры и механические свойства их поверхности. Проводят изучение влияния различных факторов (влияние лекарственных веществ, микро- и наночастиц различной природы, консервантов, температуры, магнитного и ионизирующих излучений, обезвоживания тканей) на изменение свойств биологических клеток *in vitro*. Полученные данные позво-

ляют дать предположение о развитии патологических процессов в организме, способствуют развитию новых перспективных методов диагностики и терапии заболеваний человека [10, 11, 12].

АСМ имеет потенциал для использования в качестве инструмента для исследования ультраструктуры и механических свойств опухолевых клеток. Так, например, исследования в онкологии показали, что у опухолевидных клеток значения силы адгезии и модуль упругости мембраны ниже, по сравнению с обычными [13, 14].

В стоматологии, изучается зубная поверхность, подверженная кариозному поражению, для улучшения методов профилактики [15].

Данный метод нашел свое применение в трансплантологии, позволяя улучшить качество и биологическую совместимость как уже существующих, так для разработки новых трансплантатов [16].

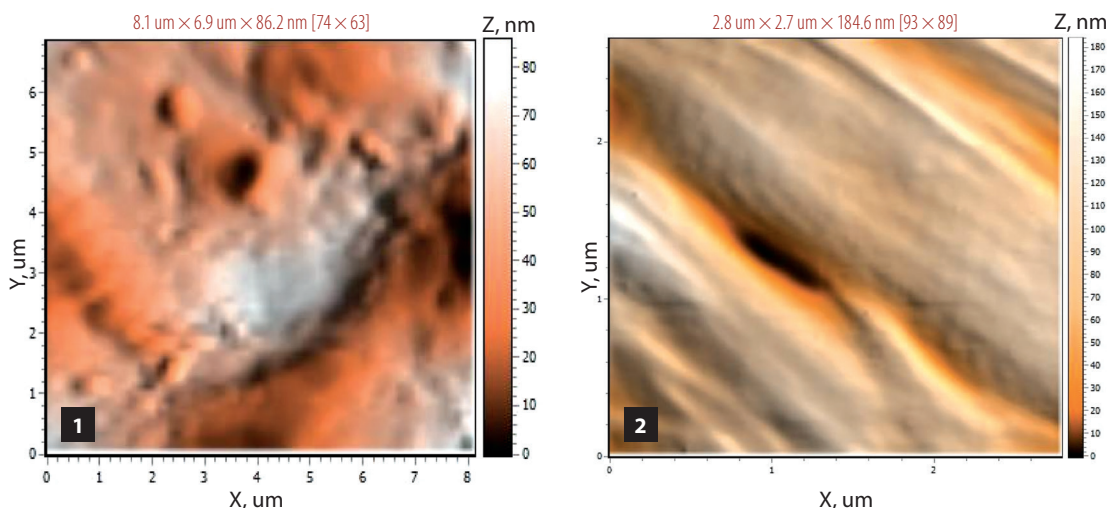
Информация о микроструктурных изменениях, полученная при исследовании методом АСМ дегенеративно-дистрофических процессов опорно-двигательного аппарата, нашла свое отражение в разработке новых методов лечения и профилактики [17].

АСМ нашла применение в изучении инфекционных процессов, в таких отраслях медицины как дерматология, пульмонология, офтальмология, неврология [18, 19, 20, 21, 22]. При развитии тяжелого острого панкреатита в раннюю фазу, методом АСМ выявлены нарушения структурной организации нейтрофильного гранулоцита, увеличение объема и снижение силы адгезии мембраны клетки [23].

В настоящее время методом АСМ изучают все форменные элементы крови, как наиболее легко доступный клинический материал для исследования, по изменению свойств которого можно судить о развитии большинства патологических процессов в организме.

Рисунок 3.
АСМ-изображение
перикарда
контрольной группы (1)
и модифицированного
диглицидиловым
эфиром этиленгликоля (2)

Figure 3.
AFM image
of the pericardium
of the control group (1)
and modified
with ethylene glycol
diglycidyl ether (2)



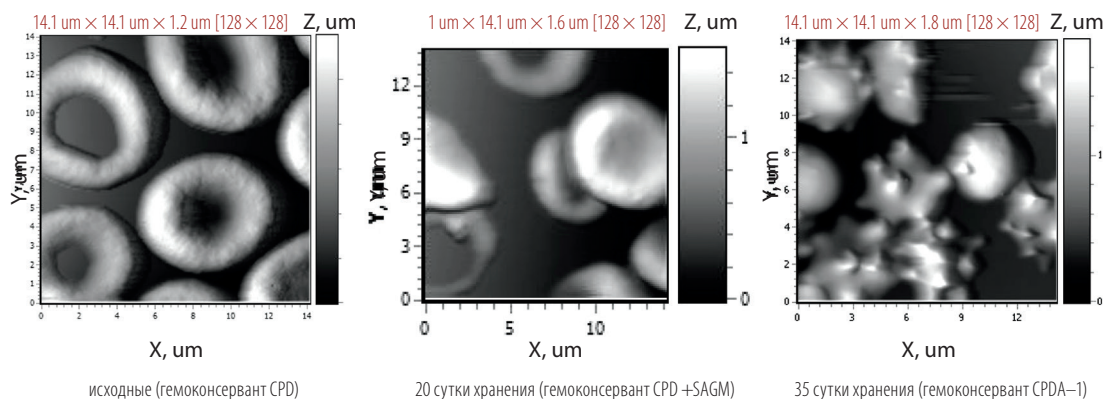


Рисунок 4.
АСМ-изображения
эритроцитов
на различных сроках
хранения
донорской крови

Figure 4.
AFM images of red blood
cells at different storage
periods of donated blood

В всем мире вопросу изучения фундаментальных клеточных процессов и получению уникальной информации о структурных элементах биологических макрообъектов на наноуровне посвящены многочисленные изыскания. В Республике Беларусь исследованиями структуры поверхности и мембран клеток активно занимаются ученые под руководством академика С.А. Чижика (ГНУ «Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси»), академика Черенкевича С.Н. и к.б.н. Горудко И.В. (Белорусский государственный университет), д.б.н. Стародубцевой М.Г. (Гомельский государственный медицинский университет), к.ф.-м. Кухаренко Л.В. (Белорусский государственный медицинский университет) [12].

Развиваются теоретические и практические исследования в области контактной механики мембран биологических клеток (эритроциты, тромбоциты, раковые клетки, бактерии). Цикл оригинальных работ посвящен разработке методик на основе известных моделей (Герца, Hsueh-Miranda, Джонсона-Кенделла-Робертса) для определения локальных механических свойств и толщины мембран биологических объектов по данным статической силовой спектроскопии, учитывающие адгезионное взаимодействие в об-

ласти контакта кантилевера с поверхностью образца и жесткость подмембранного слоя. Получены карты локальных механических свойств мембраны эритроцитов и тромбоцитов. Показано, что значения модуля упругости и силы адгезии для клеточной мембраны не является постоянной величиной, а изменяется в зависимости от цитоскелета клетки, расположения структурных элементов мембраны и от изменения морфологии клетки [24, 25, 26, 27, 28].

В работе Г. Б. Мельниковой и соавторов, на основании изменения морфометрических параметров эритроцитов оценивали качество донорской крови на различных сроках хранения в трех типах консервантов [29]. Показано, что с увеличением срока хранения повышается количество сфероцитов и акантоцитов (рисунок 4).

АСМ-изображения позволяют сравнить морфологию эритроцитов (рисунок 5), а также оценить структурные особенности их мембран при некоторых заболеваниях, изучить цитоскелет эритроцитов [30, 31].

В работе Стародубцевой М.Н. представлены обобщенные данные об изменении морфометрических параметров и свойств эритроцитов при различных патологиях (таблица 1) [32].

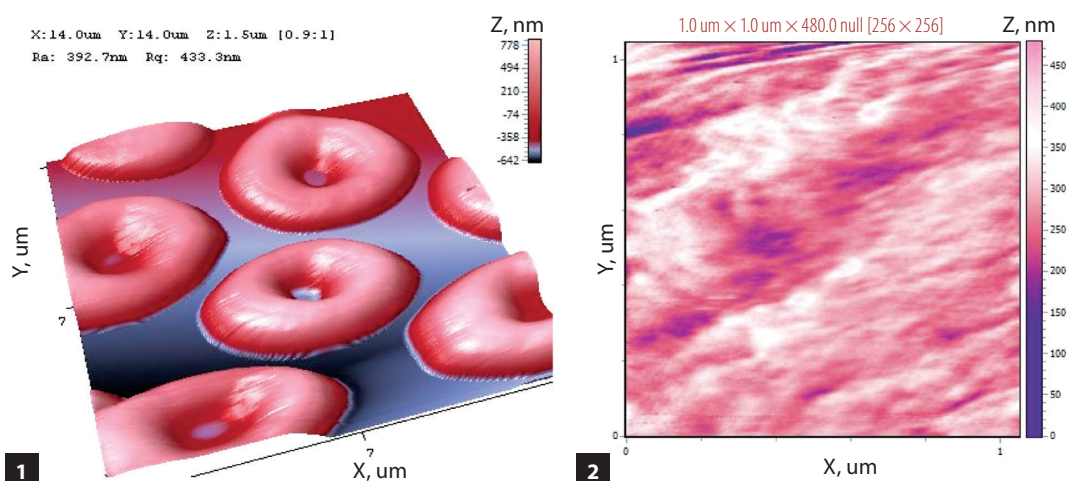


Рисунок 5.
АСМ-изображения
топографии поверх-
ности эритроцитов (1)
мембраны
эритроцитов (2)

Figure 5.
AFM images
of the topography
of erythrocyte surfaces (1)
and the erythrocyte
membrane surface (2)

Таблица 1.
Изменения ряда характеристик поверхности эритроцитов, полученных методом атомно-силовой микроскопии (АСМ), при различных патологических состояниях

Изменение АСМ-параметров	Патологические состояния	Источник Source Автор, год Author, year
Увеличение модуля Юнга	Г6ФД-дефицитная анемия Подавление активности Г6ФД Окислительный стресс, вызванный различными веществами	Dulinska, 2006 Zhang, 2017 Sinha, 2015
Уменьшение модуля Юнга и сил адгезии в разгаре заболевания	Внебольничная пневмония	Гельдр, 2017 Gelder, 2017
Увеличение коэффициента жесткости	Ревматоидный артрит	OlumuyiwaAkeredolu, 2017
Уширение распределения (гетерогенность) и тенденция к увеличению модуля Юнга	Наследственный сфероцитоз Талассемия	Dulinska, 2006
Уменьшение сил адгезии	Криоконсервирование под защитой 40% глицерина Внебольничная пневмония	Багаудинов, 2014 Bagaudinov, 2014 Гельдр, 2017 Gelder, 2017
Уменьшение шероховатости топографии	Наследственный сфероцитоз Диабет	Ying, 2016, Girasole, 2007 Bygs, 2013, Стародубцева, 2008 Starodubtseva, 2008
Увеличение шероховатости топографии	Г6фолиеводефицитная анемия Талассемия Железodeфицитная анемия Действие гормонов стресса	Dulinska, 2006, Fang, 2015, 2017, Tang, 2015 Makherjee, 2014 Zhang, 2012 Makrushnikov, 2015
Изменение комплекса статистических и мультифрактальных параметров топографического изображения поверхности клетки	Гипертензия, облучение нейтронами	Talu, 2015
Уменьшение шероховатости карт механических свойств, увеличение фрактальной размерности карт	Цирроз печени	Стародубцева, 2015 Starodubtseva, 2015

Table 1.
Changes in a number of properties of the erythrocyte surface obtained by atomic force microscopy (AFM) in various pathological conditions

AFM parameters changes	Pathological conditions	Source Author, year
Increased Young's modulus	Suppression of G6FD activity Oxidative stress caused by various substances	Dulinska, 2006 Zhang, 2017 Sinha, 2015
Decreased Young's modulus and adhesion forces in the midst of the disease	Community-acquired pneumonia	Гельдр, 2017 Gelder, 2017
Increased stiffness ratio	Rheumatoid arthritis	OlumuyiwaAkeredolu, 2017
Broader distribution (heterogeneity) and increased Young's modulus pattern	Hereditary spherocytosis Thalassemia	Dulinska, 2006
Decreased adhesion forces	Cryopreservation under the protection of 40% glycerin Community-acquired pneumonia	Багаудинов, 2014 Bagaudinov, 2014 Гельдр, 2017 Gelder, 2017
Reduced topography roughness	G6FD-deficiency anemia Thalassemia Iron deficiency anemia The effect of stress hormones	Ying, 2016, Girasole, 2007 Bygs, 2013, Стародубцева, 2008 Starodubtseva, 2008
Increased topography roughness	Hypertension, neutron irradiation	Dulinska, 2006, Fang, 2015, 2017, Tang, 2015 Makherjee, 2014 Zhang, 2012 Makrushnikov, 2015
A changed set of statistical and multifractal parameters of the topographic image of the cell surface	Hypertension, neutron irradiation	Talu, 2015
Reduced roughness of maps of mechanical properties, increasing the fractal dimension of maps	Liver cirrhosis	Стародубцева, 2015 Starodubtseva, 2015

Одним из направлений исследований в кардиологии является изучение форменных элементов крови при различных патологических состояниях. Развитие патологии приводит к изменению формы, размеров клеток крови, и как следствие, к нарушению их функций [33].

Исследования эритроцитов показало следующие результаты. У пациентов с артериальной гипертензией снижается способность к деформации клеточной мембраны, наблюдается склонность к сфероцитозу, что в свою очередь, снижает площадь газообмена и затрудняет прохождение эритроцитов через капилляры. Это приводит к тому, что снижается микроциркуляция, а эритроциты вынуждены двигаться в обход по артериовенозным шунтам, что в свою очередь ведет к прогрессированию патологического состояния [34, 34].

В исследовании Guedes A.F. et al. с помощью атомно-силовой микроскопии установлено изменение взаимодействия между фибриногеном и эритроцитами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У пациентов с ишемией наблюдалась повышенная сила связывания фибриногена с эритроцитами по сравнению с пациентами без ишемии. Жесткость клеток в обеих группах пациентов также была изменена. 12-месячное наблюдение показало, что пациенты, у которых изначально наблюдалась более высокая сила связывания фибриногена с эритроцитами впоследствии чаще госпитализировались [36].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин заболеваемости и сердечно-сосудистой смертности во всем мире. Ежегодная смертность от ИБС в российской популяции составляет около 30%, при этом 42% от всех умерших в результате ИБС – лица трудоспособного возраста. Около 40–50% всех пациентов с ИБС знают о наличии у них заболевания и полу-

чают соответствующую терапию, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным [37, 38, 39].

В совместных научных работах кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» под руководством заведующего кафедрой, доктора медицинских наук, профессора Митьковской Н.П. и ГНУ «Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси» изучены морфологические особенности и упругие свойства эритроцитов и тромбоцитов у пациентов с ОКС, стабильной стенокардией напряжения и практически здоровых лиц. В работах Цапаевой Н.Л. и соавт. (2016 г.) [40] впервые установлено, что особенностью эритроцитов при ОКС является сниженный модуль упругости и высокая сила адгезии, а у тромбоцитов – увеличение модуля упругости и снижение силы адгезии. Данные изменения являются признаками дестабилизации и повреждения клеточных мембран при остром коронарном синдроме (ОКС) (рисунок 6).

Показано также, что при ОКС значительно повышается степень агрегации эритроцитов. Установлено, что у пациентов с ОКС в процессе восстановления коронарного кровотока различными способами уже на 10-е сутки лечения имеют место увеличение модуля упругости, уменьшение силы адгезии и степени агрегации эритроцитов и модуля упругости тромбоцитов. Установлена диагностическая значимость комплекса показателей: маркера фиброза миокарда ST2, показателя скорости агрегации эритроцитов (САЭ) и параметров АСМ, характеризующих упругие свойства клеточных мембран, в отношении прогнозирования исхода ОКС на госпитальном этапе и в течение года [41, 42].

Положительные изменения механических и функциональных свойств эритроци-

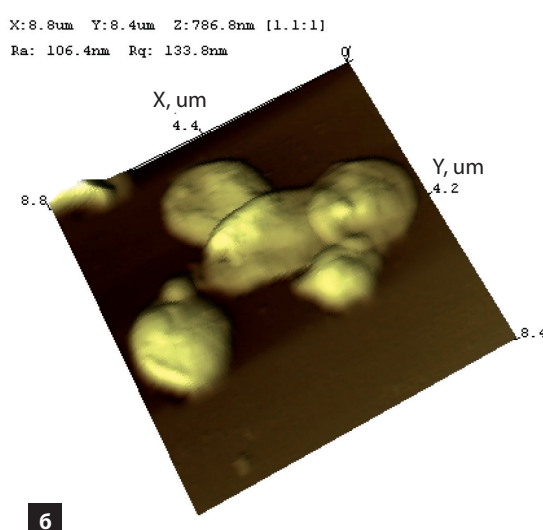
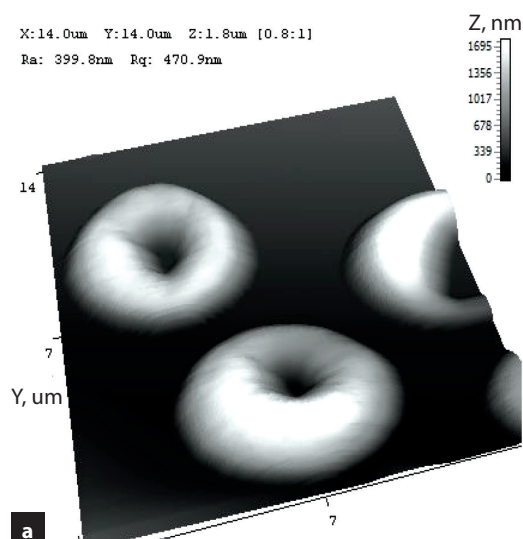


Рисунок 6.
АСМ-изображения
эритроцитов (а)
и тромбоцитов (б)
через 2 часа
после ангинозного
статуса у пациента с ОКС

Figure 6.
AFM images
of erythrocytes (a)
and platelets (b) 2 hours
after anginal status
in a patient with ACS

тов на ультрафиолетовое воздействие наблюдалось при АСМ на фоне достоверного снижения концентрации биомаркера фиброза кардиомиоцитов ST2, экспрессируемого геном 2 [44, 44].

Благодаря использованию АСМ удалось более детально изучить многие механизмы тромбообразования. Так, например, сложившаяся доктрина, что изначально тромбоцит активируется, а потом происходит агрегация и прикрепление к месту повреждения, подверглась сомнению, так как тромбоцит «пролетает» над местом повреждения около 10 микросекунд, а время активации составляет от несколько секунд до минуты. Так же тромбоцит движется в кровотоке с большой скоростью, для нормальной фиксации ему необходимо ее быстро погасить и успеть прикрепиться к поврежденному участку. Чтобы погасить высокую скорость и не подвергнуться повреждению, тромбоцит цепляется за фактор фон Виллебранда, который слабо прикреплен к коллагену, за счет чего, при изначально высокой скорости тромбоцита, он может оторваться и прикрепиться к новому участку коллагена. Это похоже на торможение самолета, садящегося «на брюхе». Однако все равно остается много вопросов: сложная система сигнализации, регуляция и остановка роста тромбоза и так далее [46, 47, 48, 48].

Исследования тромбоцитов в области кардиологии с помощью АСМ выявили определенные закономерности. У пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью увеличена адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов. Причем у пациентов, в зависимости от тяжести болезни, изменялись и морфо-функциональные свойства тромбоцитов: чем тяжелее степень заболевания, тем их размеры и агрегационная и адгезивная активность были выше [499].

Важным направлением в изучении атеросклероза является изучение структуры атеросклеротических бляшек. В последние годы начали появляться исследования, посвященные изучению сосудистой стенки методом АСМ. Предложен новый подход к отслежива-

нию прогрессирования атеросклероза, основанный на методе АСМ. В исследовании Peter S. Timashev et al. изучался фиброзный слой атеросклеротической бляшки на разных этапах ее развития. Показано, что поверхностный слой атеросклеротической бляшки представлен плетеной сетью коллагеновых волокон и нижележащей сетью фибрилл, которые по мере прогрессирования атеросклероза становятся более рыхлыми. Установлено, что в нестабильной бляшке упаковка коллагеновых волокон и фибрилл становится еще менее однородной, в то время как стабильная бляшка имеет значительно более плотную упаковку. Можно предположить, что такие изменения коллагеновой сети приводят к ухудшению механических свойств атеросклеротической бляшки, что, в свою очередь, приводит к ее нестабильности и склонности к разрыву. Таким образом, в дополнение к данным на микроуровне (клетки, коллагеновые и эластичные волокна, неволоконистый материал внеклеточного матрикса) АСМ предоставляет информацию на наноуровне (упаковка и структура коллагеновых фибрилл, тонкая структура коллагеновых волокон), которую невозможно оценить методами оптической микроскопии. АСМ может служить полезным инструментом для отслеживания прогрессирования атеросклероза в тканях артериальной стенки [50].

Выводы

Таким образом, атомно-силовая микроскопия является перспективным методом изучения механических и биофизических свойств структуры элементов клеток и тканей. Представленные в статье исследования демонстрируют возможности АСМ для оценки нанохарактеристик биологических объектов, которые позволяют дать новые представления о развитии патологических состояний, что позволит разработать новые подходы в лечении заболеваний.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Nagornov Yu. S. eds. *Issledovanie kletok krvi pri pomoshchi atomno-silovoj mikroskopii* [Examination of blood cells using atomic force microscopy] : metod. rekomend. Tol'yatti: TGU, 2012. 18 p. (in Russian).
2. Ando T. Biophysical reviews top: atomic force microscopy in biophysics. *Biophysical Reviews*, 2021, vol. 13, pp. 455–458.
3. Drozd E.S., Chizhik S.A., Kvitko O.V. *Issledovanie opuholevykh i immortal'nykh kletok metodom atomno-silovoj mikroskopii* [Study of tumor and immortal cells by atomic force microscopy]. *Teplo- i massoperenos – 2008: sb. nauch. tr. / In-t teplo- i massoobmena im. A.V. Lykova Nac. akad. nauk Belarusi; nauch. red. V.L. Dragun. Minsk, 2009. pp. 369–377.* (in Russian).
4. Müller D.J., Dumitru A.C., Lo Giudice C., Gaub H.E., Hinterdorfer P., Hummer G., De Yoreo J.J., Dufrene Y.F., Alsteens D. Atomic force microscopy-based force spectroscopy and multiparametric imaging of biomolecular and cellular systems. *Chemical Reviews*, 2021, vol. 121, no. 19, pp. 11701–11725.
5. Chizhik S.A., Trushko A.V., Vezhkholskij K. *Struktura i uprugie svoystva hryashcha na mikro- i nanourovne* [Structure and elastic properties of cartilage at the micro- and nano-level]. *Ros. zhurn. biomekhaniki*, 2008. vol. 12, no. 2 (40), pp. 13–22. (in Russian).
6. Gajdash A.A., Drozdovskij K.V., Mel'nikova G.B., Kuznecova T.A., Chizhik S.A., Krut'ko V.K., Kulak A.I., Linnik Yu.I., Skrockaya K.V., Kazbanov V.V., Gurinovich T.A., Kanunnikova A.R.

- Skaniyushchaya zondovaya mikroskopiya perikardov, modifitsirovannyh diglicidilovym efrom etilenglikolya [Scanning probe microscopy of pericardium modified with diglycidyl ether of ethylene glycol]. *Novosti med.-biol. nauk*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 96–106. (in Russian).
7. Avetisov K.S., Bahchieva N.A., Frolova A.A., Yugaj N.M. Vozmozhnosti atomno-silovoy mikroskopii v izuchenii biomehaniki kapsuly hrustalika [Possibilities of atomic force microscopy in the study of biomechanics of the lens capsule]. *Vestnik sojeta molodyh uchenykh i specialistov Chelyabinskoy oblasti*, 2018, vol. 2, no. 3 (22), pp. 4–9. (in Russian).
 8. Kovalev S.V., Lazarev S.I., Kovaleva O.A. Issledovanie morfologii poverhnosti mikrofil'tracionnykh membran MFFK, MPS metodami atomno-silovoy i rastrovoy elektronnoy mikroskopii. Poverhnost' [Investigation of surface morphology of microfiltration membranes MFFK, MPS by methods of atomic force and scanning electron microscopy. Surface]. *Rentgenovskie, sinhrotronnye i neyronnye issledovaniya*, 2020, no. 7, pp. 52–61. (in Russian).
 9. Xia F., Youcef-Toumi K. Review: Advanced atomic force microscopy modes for biomedical research. *Biosensors*, 2022, no. 12, pp. 1116.
 10. Pérez-Domínguez S., Kulkarni S.G., Rianna C., Radmacher M. Atomic force microscopy for cell mechanics and diseases. *Neuroforum*, 2020, vol. 26, no. 2, pp. 101–109.
 11. Li M., Dang D., Liu L., Xi N., Wang Y. Atomic force microscopy in characterizing cell mechanics for biomedical applications. *IEEE transactions on nanobioscience*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 523–540.
 12. Shamova E.V., Gorudko I.V., Grigorieva D.V., Sokolov A.V., Kokhan A.U., Melnikova G.B., Yafremau N.A., Gusev S.A., Sveshnikova A.N., Vasilyev V.B., Cherenkevich S.N., Panashenko O.M. The effect of myeloperoxidase isoforms on biophysical properties of red blood cells. *Mol Cell Biochem*, 2020, vol. 464, no. 1–2, pp. 119–113.
 13. Morton K.C., Baker L.A. Atomic force microscopy-based bioanalysis for the study of disease. *Anal. Methods*, 2014, vol. 6, pp. 4932–4955.
 14. Starodubceva M.N. *Peroksinitrit v patologii i fiziologii kletok krovi* [Peroxyinitrite in blood cell pathology and physiology]. M.: Knizhnyy dom «LIBROKOM», 2011, 200 s. (in Russian).
 15. SHumilovich B.R., Vorob'eva Y.U.B., Malyhina I.E., Chertovskih A.V. Sovremennye predstavleniya o kristallicheskoy strukture gidroksiapatita i processah voznrastnykh izmeneniy emali zuba (issledovanie in vitro) [Current understanding of the crystal structure of hydroxyapatite and processes of age-related changes in tooth enamel (in vitro study)]. *Zhurn. anatomii gistopatologii*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 77–86. (in Russian).
 16. Belyaev A.YU. Issledovanie svoystv poliuretana, ispol'zuemogo dlya proizvodstva biomolantantov, s pomoshch'yu sovremennykh eksperimental'nykh metodov s cel'yu uluchsheniya ekspluatatsionnykh harakteristik [Investigation of the properties of polyurethane used for biomaterials production using modern experimental methods in order to improve performance characteristics]. *Issledovaniya: teoriya i eksperiment*, 2016, no. 4, pp. 5–10. (in Russian).
 17. Kabalyk M.A. Fizicheskie svoystva i osobennosti organizatsii sustavnogo hryashcha pri osteoartroze [Physical properties and features of articular cartilage organization in osteoarthritis]. *Dnevnik kazanskoy medicinskoj shkoly*, 2016, no. 4 (14), pp. 40–43.
 18. Nemova I.S., Falova O.E., Potaturskaya-Nesterova N.I. Ispolzovanie atomno-silovoy mikroskopii dlya issledovaniya citomorfologicheskikh priznakov vozbuditel'nykh bakterial'nykh infektsiy [Use of atomic force microscopy to study cytomorphic features of bacterial pathogens]. *Byul. eksprim. biologii i meditsiny*, 2015, vol. 160, no. 10, pp. 509–512. (in Russian).
 19. Gel'tser B.I., Kolesnikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P. Ul'trastrukturnaya harakteristika eritrocitov pri vnebol'nicnoy pnevmonii u lic molodogo vozrasta [Ultrastructural characterization of erythrocytes in community-acquired pneumonia in young adults]. *Voen.-med. zhurn.*, 2017, vol. 338, no. 6, pp. 40–47. (in Russian).
 20. Nesterov A.S., Artamonova M.N., Nesterova A.V., Potaturskaya-Nesterova N.I., Nemova I.S. Izmenenie morfometricheskikh i uprugomekhanicheskikh svoystv eritrocitov u bol'nykh psoriazom [Morphometric and elastic-mechanical properties of erythrocytes in patients with psoriasis]. *European journal of technical and natural sciences*, 2016, no. 3, pp. 31–34. (in Russian).
 21. Avetisov K.S., Bahchieva N.A., Frolova A.A., Yugaj N.M. Vozmozhnosti atomno-silovoy mikroskopii v izuchenii biomehaniki kapsuly hrustalika [Possibilities of atomic force microscopy in the study of biomechanics of the lens capsule]. *Vestn. sojeta molodyh uchenykh i specialistov Chelyabinskoy oblasti*, 2018, vol. 2, no. 3 (22), pp. 4–10. (in Russian).
 22. Belova L.A., Mashin V.V., Proshin A.N., Kostishko B.B. Vozdeystvie vazonita na strukturno-funktsional'noe sostoyaniye citoplazmaticheskoy membrany eritrocitov bol'nykh s ishemicheskimi insultom [Effects of vazonite on the structural and functional state of the cytoplasmic membrane of erythrocytes of patients with ischemic stroke]. *Zhurn. neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 2015, vol. 115, no. 3, pp. 83–85. (in Russian).
 23. Pahomova R.A., Dunaevskaya S.S., Gulikyan G.N., Kozlov V.V. Izmeneniya immunologicheskogo statusa i citoarhitektoniki neitrofil'nykh granulocitov pri razvitiy ostrogo nekroticheskogo pankreatita [Changes in immune status and cytoarchitectonics of neutrophil granulocytes during the development of acute necrotizing pancreatitis]. *Eksprim. i klin. gastroenterologiya*, 2022, vol. 8 (204), pp. 41–46. (in Russian).
 24. Drozd E.S., Pronkevich S.A., Chizhik S.A. Modelirovaniye uprugogo vzaimodeystviya ostriya zonda atomno-silovogo mikroskopa s biologicheskoy kletkoj [Modeling of elastic interaction of atomic force microscope probe tip with a biological cell]. *Mekhanika mashin, mekhanizmov i materialov*, 2011, vol. 3 (16), pp. 64–66.
 25. Melnikova G.B., Petrovskaya A.S., Makhanev A.A., Chizhik S.A. Soft and heterogeneous surfaces characterization by mechanical properties map obtained with atomic force microscopy method. *Scanning probe microscopy*, 2018, vol. 443, pp. 1–4.
 26. Mohammed Salem A.A., Mel'nikova G.B., Mahanyok A.A., Chizhik S.A. Noveye sposoby obrabotki rezul'tatov nanoindentirovaniya metodom atomno-silovoy mikroskopii [New ways of processing nanoindentation results by atomic force microscopy]. *Vesti NAN Belarusi. Ser. fiz.-tekhn.*, 2014, no. 4, pp. 97–101. (in Russian).
 27. Mohammed Salem A.A., Mel'nikova G.B., Mahanyok A.A., Chizhik S.A. Metodicheskie aspekty opredeleniya modulya uprugosti vysokoelelastichnykh materialov i biologicheskikh kletok metodom silovoy spektroskopii [Methodological aspects of determining the elastic modulus of highly elastic materials and biological cells by force spectroscopy]. *Mekhanika mashin, mekhanizmov i materialov*, 2015, no. 2 (31), pp. 80–84. (in Russian).
 28. Mel'nikova G.B., Kuzhel' N.S., Konstantinova E.E. *Postroyeniye kart zhestkosti dlya ozenki mekhanicheskikh svoystv kletочноj membrany metodom atomno-silovoy mikroskopii* [Construction of stiffness maps for assessing mechanical properties of cell membrane by atomic force microscopy]. *Tepl.- i massoperenos*, 2015. Minsk: Institut tepla- i massoobmena imeni A. V. Lykova NAN Belarusi, 2016. pp. 213–216. (in Russian).
 29. Mel'nikova G.B. [et al.] *Ozenka morfofunktsional'nogo sostoyaniya eritrocitov na razlichnykh strokakh hranieniya eritrocitov soderzhashchikh komponentov donorskoj krovi metodami inducirovannogo gemoliza i atomno-silovoy mikroskopii* [Assessment of morphofunctional state of erythrocytes at different storage periods of erythrocyte-containing components of donor blood by methods of induced hemolysis and atomic force microscopy]. *Tepl.- i massoperenos*, 2017. Minsk: Institut tepla- i massoobmena imeni A. V. Lykova NAN Belarusi, 2018. pp. 297–307. (in Russian).
 30. Sergunova V., Leesment S., Kozlov A., Inozemtsev V., Platitsina P., Lyapunova S., Onufrievich A., Polyakov V., Sherstyukova E. Investigation of red blood cells by atomic force microscopy. *Sensors*, 2022, vol. 22, no. 5, pp. 1–13.
 31. Drozd E.S., Chizhik S.A., Konstantinova E.E. Atomno-silovaya mikroskopiya strukturno-mekhanicheskikh svoystv membran eritrocitov [Atomic force microscopy of structural and mechanical properties of erythrocyte membranes]. *Ros. zhurn. biomekhaniki*, 2009, vol. 13, no. 4 (46), pp. 22–30. (in Russian).
 32. Starodubceva M.N. Atomno-silovaya mikroskopiya kletok kak metod izucheniya patogenez i osnova dlya razrabotki metodov diagnostiki zabolevaniy [Atomic force microscopy of cells as a method of studying pathogenesis and a basis for developing methods of disease diagnostics]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2017, no. 4, pp. 99–106. (in Russian).
 33. Selimov M.A., Demchenkov E.L., Nagdalyan A.A., Gatina Y.U.S. Osobennosti issledovaniya morfologii anomal'nykh form eritrocitov metodami atomno-silovoy mikroskopii [Peculiarities of the study of morphology of abnormal forms of erythrocytes by methods of atomic force microscopy]. *Nauka. Innovatsii. Tekhnologii*, 2015, no. 3, pp. 53–57. (in Russian).
 34. Pivovarov Y.U.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S., Saj O.V., Yan'kova T.S. Ozenka deformiruемости eritrocitov u pacientov s gipertonicheskoy bolezn'yu [Evaluation of erythrocyte deformability in hypertensive patients]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 94–99. (in Russian).
 35. Mel'chenko E.A. Primeneniye atomno-silovoy mikroskopii pri issledovanii biofizicheskikh svoystv membran eritrocitov [Application of atomic force microscopy in the study of biophysical properties of erythrocyte membranes]. *Nauka. Innovatsii. Tekhnologii*, 2015, no. 3, pp. 131–136. (in Russian).
 36. Guedes F., Carvalho F.A., Malho I., Lousada N., Sargento L., Santos N.C. Atomic force microscopy as a tool to evaluate the risk of cardiovascular diseases in patients. *Nat Nanotechnol*, 2016, vol. 11, no. 8, pp. 687–692.

37. Petrova E.B., Shishko O.N., Rusak T.V., Kozich V.D., Kolyadko M.G., Statkevich T.V., Mahnach S.A., Mit'kovskaya N.P. Dislipidemiya i koronarnyy ateroskleroz u bessimptomnyh pacientov s subklinicheskim gipotireozom [Dyslipidemia and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2023, vol. 15, no. 4, pp. 472–484. (in Russian).
38. Karpov YU.A., Sorokin E.V. *Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdca: strategiya i taktika lecheniya* [Stable ischemic heart disease: treatment strategy and tactics], 3-e izd., pererab. i dop. M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informacionnoe agentstvo», 2012, 271 s. (in Russian).
39. Karpov YU.A., Kuharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L., Ezhov M.V., Shiryayev A.A., Samko A.N., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Diagnostika i lechenie hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca: klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease: clinical guidelines]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2015, no. 3, pp. 3–33. (in Russian).
40. Tsapaeva N.L., Konstantinova E.E., Russkih I.I., Mironov E.V., Mel'nikova G.B., Chizhik S.A., Tarashkevich N.V., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I., Kuzhel' N.S., Tolstaya T.N. Biofizicheskie i biohimicheskie kriterii riska kardiovaskulyarnykh oslozhenij u pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Biophysical and biochemical risk criteria for cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 377–384. (in Russian).
41. Konstantinova E.E., Mel'nikova G.B., Tsapaeva N.L., Chizhik S.A., Tolstaya T.N., Mironova E.V. Vyazko-uprugie svoystva membran i parametry agregatsii eritrocitov u pacientov s ishemicheskoy bolezni'yu serdca v razlichnye sroki posle ekstremnoj rentgenendovaskulyarnoj revaskulyarizatsii miokarda [Viscoelastic membrane properties and erythrocyte aggregation parameters in patients with ischemic heart disease at different time periods after emergency endovascular myocardial revascularization]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2017, vol. 4 (72), pp. 53–56. (in Russian).
42. Tsapaeva N.L., Mironova E.V., Chizhik S.A., Mel'nikova G.B., Tolstaya T.N., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I. Vozmozhnosti atomnosilovoy mikroskopii v izuchenii strukturno-funktsional'nykh svoystv kletok krovi pri ostrym koronarnom sindrome [Possibilities of atomic force microscopy in studying the structural and functional properties of blood cells in acute coronary syndrome]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyy risk*, 2019, vol. 1, pp. 568–575.
43. Laskina O.V., Zalesskaya G.A., Mashchar N.V. Ultraviolet blood photomodification in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (Part 1). Photochemical reactions. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1637–1643. (in Russian).
44. Laskina O.V., Zalesskaya G.A., Mashchar N.V. Ul'traioletovaya fotomodifikatsiya krovi u pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'emom segmenta ST. Ch. 2. Vliyaniye na processy metabolizma [Ultraviolet blood photomodification in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (Part 2). Impact on metabolic processes]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1816–1820. (in Russian).
45. Kaplan Z.S., Jackson S.P. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, no. 1, pp. 51–61.
46. Panteleev M.A., Ananyeva N.M., Greco N.J., Ataulakhov F.I., Saenko E.L. Two subpopulations of thrombin-activated platelets differ in their binding of the components of the intrinsic factor X-activating complex. *J Thromb Haemost*, 2005, vol. 3, no. 11, pp. 2545–2553.
47. Westein E., de Witt S., Lamers M., Cosemans J.M., Heemskerk J.W. Monitoring in vitro thrombus formation with novel microfluidic devices. *Platelets*, 2012, vol. 23, no. 7, pp. 501–509.
48. Nieswandt B., Brakebusch C., Bergmeier W., Schulte V., Bouvard D., Mokhtari-Nejad R., Lindhout T., Heemskerk J.W., Zirngibl H., Fässler R. Glycoprotein VI but not $\alpha 2\beta 1$ integrin is essential for platelet interaction with collagen. *The EMBO Journal*, 2012, vol. 20, no. 9, pp. 2120–2130.
49. Kuharenko L.V., Chizhik S.A., Drozd E.S., Gelis L.G., Lazareva I.B., Medvedeva E.A. Ispol'zovanie atomno-silovoy mikroskopii dlya diagnostiki morfo-funktsional'nogo sostoyaniya trombocitov pacientov s ishemicheskoy bolezni'yu serdca [Use of atomic force microscopy for diagnostics of morpho-functional state of platelets of patients with ischemic heart disease]. *Doklady BGUIR*, 2016, no. 7 (101), pp. 66–70. (in Russian).
50. Timashev P.S., Kotova S.L., Belkova G.V., Gubar'kova E.V., Timofeeva L.B., Gladkova N.D., Solovieva A.B. Atomic force microscopy study of atherosclerosis progression in arterial walls. *Microscopy and Microanalysis*, 2016, vol. 22, no. 2, pp. 311–325.

Поступила: 21.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2009>

ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ ПОЧКИ: КОНЦЕПЦИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЧЕЧНОМ СЕГМЕНТЕ АОРТЫ

Р.Р. Жмайлик¹, А.С. Жигалкович¹, Р.Н. Пыжик¹, А.Л. Смоляков¹, И.В. Сидоренко¹,
И.С. Романовский¹, В.Д. Мычко², Д.С. Баран³, Г.А. Попель¹

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь²

УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, Республика Беларусь³

Zhmailik_mns@mail.ru

УДК 616.61-005.4-089

Ключевые слова: острое повреждение почек, тепловая ишемия почки, острый канальцевый некроз, почечные артерии, концепция преодоления повреждения, почечный сегмент аорты, непрякая реваскуляризация почки.

для ЦИТИРОВАНИЯ. Р.Р. Жмайлик, А.С. Жигалкович, Р.Н. Пыжик, А.Л. Смоляков, И.В. Сидоренко, И.С. Романовский, В.Д. Мычко, Д.С. Баран, Г.А. Попель. Тепловая ишемия почки: концепция преодоления ишемического повреждения почки при операциях на почечном сегменте аорты. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2009–2013.

В статье представлены некоторые аспекты острого повреждения почек (ОПП) при операциях на почечном сегменте аорты и почечных артериях. Рассмотрена терминология, отдельные звенья патогенеза ишемическо-реперфузионных повреждений. Произведен краткий обзор методов профилактики ишемическо-ре-

перфузионных повреждений при операциях на почечном сегменте аорты и почечных артериях. Представлены особенности фармакологической нефропротекции, перфузионных методов защиты почек, краткий исторический обзор шунтирующих операций на почечных артериях.

WARM RENAL ISCHEMIA: THE CONCEPT FOR OVERCOMING ISCHEMIC RENAL DAMAGE DURING OPERATIONS ON THE RENAL SEGMENT OF THE AORTA

R. Zhmailik¹, A. Zhigalkovich¹, R. Pyzhik¹, A. Smoliakov¹, I. Sidorenko¹, I. Romanovskiy¹, V. Mychko², D. Baran³, G. Popel¹

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus, Zhmailik_mns@mail.ru¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Minsk, Belarus³

Key words: acute kidney injury, warm renal ischemia, local tubular necrosis, renal arteries, concept of injury interruption, renal segment of the aorta, indirect renal revascularization.

FOR REFERENCES. R. Zhmailik, A. Zhigalkovich, R. Pyzhik, A. Smoliakov, I. Sidorenko, I. Romanovskiy, V. Mychko, D. Baran, G. Popel. Warm renal ischemia: the concept for overcoming ischemic renal damage during operations on the renal segment of the aorta. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 0000–0000.

The article presents some aspects of acute kidney injury (AKI) during operations on the renal segment of the aorta and renal arteries. The terminology and individual links in the pathogenesis of ischemic-reperfusion injuries are considered. A brief review of methods for preventing ischemia-reperfu-

sion injury during operations on the renal segment of the aorta and renal arteries is provided. Features of pharmacological nephroprotection, perfusion methods of kidney protection, and a brief historical review of bypass operations on the renal arteries are presented.

Введение

В настоящее время подавляющее большинство пациентов с аневризмами брюшной аорты (АБА) лечатся с применением эндоваскулярных методик. В течение многих лет ограничения для имплантации стент-графта при АБА определялись короткой проксимальной «шейкой» аневризмы, или ее отсутствием, а также извитостью почечных артерий (ПА). Разработка и внедрение в клиническую практику фенестрированных стент-графтов позволила отчасти решить обозначенную проблему. Однако результаты лечения пациентов с применением эндоваскулярных методов остаются неоднозначными. Продолжающийся процесс старения населения привел к увеличению числа пациентов с параренальными аневризмами, что в свою очередь сопровождается возрастанием количества открытых хирургических вмешательств. Группой ученых во главе с László Hidi (2022) при проведении анализа результатов лечения пациентов с параренальными аневризмами было установлено, что острое повреждение почек в послеоперационном периоде встречается часто и составила 54%, а при выписке из стационара в 30%. Послеоперационные осложнения чаще наблюдаются в группе с супраренальными аневризмами аорты [1]. Также было отмечено и прогрессирующее увеличение летальности: 30-дневная, 1-, 2- и 5-летняя составили 9%, 20%, 27% и 48% соответственно.

Значимые послеоперационные различия в статистике смертности связаны с тем, что открытая реконструктивная хирургия проксимального сегмента аорты требует принятия мер защиты, направленных на предотвращение послеоперационного ОПП, материально-технического оснащения и опыта работы «аортальной» команды. При этом выбор варианта хирургического лечения должен быть направлен на сокращение времени ишемии почек [2].

Наличие высокой летальности за период 5 летнего наблюдения (48%), а также модификацию острого повреждения почек в хроническую болезнь почек 3А степени до 30% указывают на важность обозначенной проблемы. Вопросы, связанные с защитой почек от ишемического повреждения при реконструктивных операциях на параренальном сегменте аорты и ПА, являются актуальными и в настоящее время.

Терминология

Под термином «острое повреждение почек» в настоящее время понимают прогрессирующее развитие дисфункции почек в результате воздействия ренальных или вне-ренальных повреждающих факторов [2].

Употребление в настоящее время при патоморфологических исследованиях термина «острый канальцевый некроз» отражает не все изменения, которые происходят в почечной ткани. Под термином «острый канальцевый некроз» (ОКН) в настоящее время понимают лишь описание патологического состояния почек, характеризующееся во временном плане острым поражением в течение часов или суток, а в патоморфогическом – дисфункцией канальцевых клеток [3].

Под тепловой ишемией почки (ТИП), или ишемически-реперфузионном повреждении почки подразумевают механизмы, связанные с реперфузией и окислительным стрессом, дефицитом оксида азота и активацией иммунных клеток, что в совокупности приводит к эндотелиальной дисфункции. При ТИП с последующей тепловой реперфузией происходит некроз проксимальных канальцев, а также проксимальных извитых канальцев [2]. Данный факт был установлен в проведенных исследованиях на лабораторных животных с пережатием почечных артерий и созданием длительной тепловой ишемии [3].

Патогенез ишемическо-реперфузионного повреждения почек

В патогенетическом плане ОПП представляет собой совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа, преимущественно, в результате нарушения в конечном итоге процессов клубочковой фильтрации и экскреции [4]. Преренальные заболевания и острый ишемический тубулярный некроз – две основные причины ОПП у пациентов после операций на почечном сегменте аорты и почечных артериях [5]. Поддержание нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) зависит от адекватной почечной перфузии. Ограничение почечного кровотока, может быть частью генерализованного снижения тканевой перфузии за счет кровопотери, или направленной почечной ишемии, пережатия аорты на уровне почек.

Пережатие ПА, играет решающую роль в патогенезе преренального острого повреждения почек. «Истинное» уменьшение внутрисосудистого объема или «эффективное» уменьшение внутрисосудистого объема приводит к нарушению перфузии. В связи с критическим снижением артериального давления в почках их юстагломерулярный аппарат увеличивает выработку ренина, с которого начинается каскад превращений: ангиотензиноген переходит в ангиотензин I, а ангиотензин I под действием ангиотензин превращающего фермента (АПФ) в легких переходит

в ангиотензин II. Ангиотензин II способен активировать ангиотензиновые рецепторы I типа (АТР1). Исходом вышеперечисленных функций ангиотензиновых рецепторов I типа (АТР1) является накопление перекисных соединений – супероксидов, способных инактивировать такой вазодилататор, как окись азота, и увеличить канальцевую реабсорбцию натрия и воды, вызывая задержку жидкости в организме. Ангиотензин II способен не только напрямую задерживать жидкость в организме за счет стимуляции ангиотензиновых рецепторов I типа (АТР1), но и непрямым путем – за счет увеличения высвобождения альдостерона корой надпочечников [3]. При повышении тонуса эфферентных артериол ангиотензин II способен повышать капиллярное давление в клубочках почки, необходимое для поддержания фильтрации, на фоне редуцированной почечной перфузии. Ангиотензин II вместе с тем оказывает непосредственное воздействие на структуры головного мозга, ответственные за регулирование артериального давления (АД) и функции гипофиза, которые в первом случае при помощи обратной стимуляции увеличивают активность АПФ и АТР1, а во втором – увеличивают выработку вазопрессина в гипофизе. Последний повышает канальцевую реабсорбцию и периферическую вазоконстрикцию. В ходе стимуляции ангиотензиновых рецепторов 1 происходит инициация выделения хемокинов способствующих развитию склероза. В конечном итоге все вышеперечисленное приводит к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному повреждению.

Методы защиты почек

Важнейшими вопросами в хирургии аорты с вовлечением почечных артерий, являются защита почечной паренхимы от тепловой ишемии и восстановление кровотока по артериям в кратчайшие сроки. Пережатие аорты на уровне висцеральных и почечных артерий на время свыше 20 минут без применения методов защиты от ишемического повреждения органов на сегодняшний день признано недопустимым [6, 7, 8].

В клинической практике применялись и применяются следующие методы защиты от ОПП:

Фармакологическое сопровождение операций на проксимальном сегменте аорты. К настоящему моменту разработан комплекс фармакологических мероприятий, позволяющий существенно снизить последствия тепловой ишемии почки, при операциях на почечном сегменте аорты и почечных артериях.

К фармакологическим методам, снижающим риск возникновения острого некроза

канальцев, относится применение препаратов, стимулирующих диурез (маннитол, фуросемид) и усиление почечного кровотока – катехоламинов (допамин, добутамин). Использование глюкокортикоидов (метилпреднизолон) позволяет снизить цитокиновый выброс в постишемическом периоде и снизить активность поражающих агентов после восстановления адекватного почечного кровотока.

Особенностью фармакологической нефропротекции является то, что введение препаратов должно осуществляться в период 60 и более минут до начала эпизода тепловой ишемии. Данная методика не лишена своих отрицательных моментов. Она актуальна, если время пережатия не превышает 30 минут. Только в этом случае метод защиты почки от ишемии является безопасным [7, 9]

К фармакологическим методам также относится селективная холодовая перфузия. Она применяется как при операциях по поводу супраренальных аневризм, так и при селективном пережатии почечных артерий. Существует 2 варианта использования данной методики: в виде болюсного введения охлажденного до 4–6 °С раствора Рингера лактата (5–10 мл/кг) в сочетании с гепарином и фуросемидом или рецептурного консерванта (раствор Бельзера, Кустадииола, StoreProtect Plus) с последующим повторением инфузии через каждые 20–30 минут, или в виде постоянной перфузии вышеуказанных растворов [7, 9].

Перфузионные методы, позволяющие снизить риск развития острого канальцевого некроза. К данной группе методов относится применение, при выполнении реконструктивных вмешательств, временного шунта Гота [10]. Ключевым моментом этого метода является поддержание кровообращения и перфузии органа без временных ограничений. Однако, данный метод не лишен недостатков: существует риск эмболии и диссекции артерий [9].

Следующий вариант включает в себя двойное проксимальное пережатие по методу, предложенному М. Lacombe [11]. Данный метод впервые был использован в 1986 г. для пациентов с аневризмой абдоминального отдела аорты и выполненной ранее трансплантацией почки. Данный метод также не лишен недостатков: защита почки возможна на время не более 60 минут [12].

Непрямая реваскуляризация почек. При повышенном риске выполнения реконструктивных вмешательств (выраженный кальциноз стенки аорты или аневризматическая трансформация артерий, повторные операции на аорте, воспалительные изменения в стенке аорты (при неспецифическом орто-артериите), воспалительные и микотические аневризмы, применимы альтернативные

шунтирующие операции, направленные на реваскуляризацию почечных артерий. Ограничением для применения данных методов является наличие мультифокального атеросклеротического поражения висцеральных артерий (верхней брыжеечной артерии, чревного ствола), которые встречаются довольно часто. Анализ секционного материала, проведенный A. Fergany et al. выявил у пациентов с билатеральным поражением почечных артерий поражение чревного ствола в более 60% случаев, и у 50% при критических односторонних поражениях почечных артерий [13].

Шунтирующие операции на почечных артериях

Подвздошно-почечное шунтирование

Первую операцию подвздошно-рентального шунтирования с использованием синтетического сосудистого протеза выполнил G.C. Morris в начале 1960-х гг. у пациента с вазорентальной гипертензией [14]. Повторное упоминание приходится на 1977 год, когда группой авторов под руководством Novick A.C., опубликовано 6 случаев успешной реваскуляризации почки. Один пациент был прооперирован с использованием длинного шунта из большой подкожной вены [15]. А в 1979 году авторы сообщила уже о двух успешных реваскуляризациях почечных артериях [16].

Наибольшую популярность подвздошно-почечное шунтирование слева с целью защиты левой почки от ишемии получила при внедрении первых технологий имплантации стент-графтов при юкстарентальных аневризмах аорты. При оценке послеоперационных осложнений в течение 1,5 года не было отмечено случаев развития ОПП, летальности и неврологических осложнений [15, 16].

Сплено-рентальное шунтирование

В 1955 г. E.S. Hurwitt et al. для сохранения левой почки предложили операцию сплено-рентального шунтирования у пациента с синдромом Лериша [17]. В ходе наблюдения за пациентом в течение 18 месяцев функция почки была сохранена.

В 1993 году Isaias Irgau et al., привели данные собственного опыта реваскуляризации левой почечной артерии у 19 пациентов. Летальных исходов не было, а неудача из-за окклюзии зоны реконструкции составила 5%. Из оставшихся прооперированных 18 пациентов 7 выздоровели, у 11 почечная функция улучшилась [18].

По мнению ряда авторов, сплено-рентальное шунтирование сопряжено с риском повреждения селезенки и поджелудочной железы, особенно при попытке обнажения селезеночной артерии. Риск повреждения селезенки снижается до 5,5%, если доступ к селезеночной артерии осуществляется через забрюшинное пространство у основания брыжейки поперечно-ободочной толстой кишки [17, 18, 19].

Гепаторентальное шунтирование правой почечной артерии

J.A. Libertino et al. в 1976 г. осуществили первое гепаторентальное шунтирование. Предпосылками к выполнению данного вида реваскуляризации было изучение анатомо-физиологических аспектов кровоснабжения печени. Было установлено, что кровоснабжение печени на 80% осуществляется через воротную вену, а 20% через печеночную артерию. Стало также известно, что у взрослых пациентов в состоянии покоя в печень поступает 28% кровотока от сердечного выброса, или около 1500 мл в минуту. Объемный кровоток в печеночной артерии составляет приблизительно 300 мл/мин, что является достаточным для адекватного поддержания почечного кровообращения [19]. Среднее АД в ветвях печеночной артерии на уровне синусоидов составляет 90 мм. рт. ст., которое способно обеспечить перфузию почки [20, 21].

Верхнебрыжеечнопочечное шунтирование

Впервые верхнебрыжеечно-почечное шунтирование выполнил N.R. Hertzler в 1976 г. Для выполнения такого варианта вмешательства необходимым условием является сопоставимый с ПА диаметр верхней брыжеечной артерии. Данное хирургическое вмешательство имеет ограниченное применение при протяженном атеросклеротическом поражении верхней брыжеечной артерии. В англоязычной литературе имеются всего 5 публикаций, посвященных этой теме [22, 23].

Нижнебрыжеечнолевопочечное шунтирование

Нижнебрыжеечно-левопочечное шунтирование, самое редкое из экстраанатомических вариантов шунтирования. Первое подобное вмешательство было выполнено А.В. Покровским в 2008 г. у пациентки по поводу рестеноза единственной почечной артерии, перенесшей ранее протезирование торакоабдоминального отдела аорты и левой ПА.

По мнению исследователей, выполнение данного вида вмешательства возможно у пациентов с неспецифическим аортоартериитом при хорошо развитой нижней брыжеечной артерии и дуги Риолана [24].

Заключение

Увеличение количества пациентов с патологией параренального сегмента брюшной аорты и почечных артерий вызывает повышенный интерес у ангиохирургов к выполнению реконструктивных вмешательств в этой зоне. Подобные вмешательства сопряжены с высоким риском ишемическо-реперфузионного повреждения почек и развитием тяжелых угрожающих жизни осложнений. Многие

вопросы профилактики такого рода осложнений по-прежнему остаются открытыми. Применение на практике при операциях на почечном сегменте аорты и почечных артериях большого количества различных методов защиты почек и шунтирующих операций говорит о том, что нет единой концепции в преодолении ОПП, связанного с тепловой ишемией и реперфузионным повреждением почек.

Дальнейшее углубленное изучение обозначенной темы, на наш взгляд, является перспективным направлением на сегодняшний день в сосудистой хирургии.

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Hidi L., Pomozi E., Boros A. M., Legeza P., Bárczi Z., Szeberin Z. Long-term results of open surgical repair of non-infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Orv Hetil*, 2022, vol. 163(37), pp. 1472-1480. doi:10.1556/650.2022.32575.
- Shanley P.F., Rosen M.D., Brezis M. Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *Am J Pathol*, 1986, vol. 122, pp. 462-468.
- Negi S., Koreeda D., Kobayashi S., Yano T., Tatsuta K., Mima T., Shigematsu T., Ohya M. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Semin Dial*, 2018, vol. 31(5), pp. 519-527. doi:10.1111/sdi.12705.
- Rosen S., Heyman S.N. Difficulties in understanding human «acute tubular necrosis»: limited data and flawed animal models. *Kidney Int*, 2001, vol. 60, pp. 1220-1224.
- Smirnov A.V., Rummyantsev A.Sh. Acute kidney damage. Part I. *Nephrology*, 2020, vol. 24(1), pp. 67-95. (in Russian).
- Oh, D.J. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail*, 2020, vol. 42, pp. 154-165.
- Waked K., Schepens M. State-of-the-art review on the renal and visceral protection during open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vis Surg*, 2018, vol. 4, pp. 31. doi: 10.21037/jovs.2018.01.12.
- Makris S.A., Kanellopoulos E., Chronopoulos A., Vrachliotis T.G., Doundoulakis N. A double shunt technique for the prevention of ischaemia of a congenital, solitary, pelvic kidney during abdominal aortic aneurysm repair: a case report. *J Med Case Reports*, 2011, vol. 5, pp. 92. doi: 10.1186/1752-1947-5-92.
- Fulton J.J., Farber M.A., Marston W.A., Mendes R., Mauro M.A., Keagy B.A. Endovascular stent-graft repair of pararenal and type IV thoracoabdominal aortic aneurysms with adjunctive visceral reconstruction. *J Vasc Surg*, 2005, vol. 41(2), pp. 191-198. doi: 10.1016/j.jvs.2004.10.049.
- Hansen K.J., Thomason R.B., Craven T.E., Fuller S.B., Keith D.R., Appel R.G., Dean R. H. Surgical management of dialysis-dependent ischemic nephropathy. *J Vasc Surg*, 1995, vol. 21(2), pp. 197-209; discussion 209-211.
- Lacombe M. Aortoiliac surgery in renal transplant patients. *J Vasc Surg*, 1991, vol. 13, pp. 712-718.
- Verdant A., Cossette R., Pagé A. et al. Aneurysms of the descending thoracic aorta: three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. *J Vasc Surg*, 1995, vol. 21(3), pp. 385-390.
- Fergany T.A., Kolettis P., Novick A.C. The contemporary role of extra-anatomical surgical renal revascularization in patients with atherosclerotic renal artery disease. *J Urol*, 1995, vol. 153(6), pp. 1798-1801.
- Morris G.C., DeBakey M.E., Zanger, L.C. Renovascular hypertension. *Surgt Clin N Amer*, 1966, vol. 46(4), pp. 243-245.
- Novick A.C., Banowsky L.H., Stewart B.H., Straffon R.A. Renal revascularization in patients with severe atherosclerosis of the abdominal aorta or a previous operation on the abdominal aorta. *Surg Gynecol Obstet*, 1977, vol. 144(2), pp. 211-218.
- Novick, A.C., Banowsky, L.H. Iliorenal saphenous vein bypass: an alternative for renal revascularization in patients with a surgically difficult aorta. *J Urol*, 1979, vol. 122(2), pp. 243-245. doi:10.1016/s0022-5347(17)56347-8.
- Abelson D.S., Haimovici H., Hurwitt E.S., Seidenberg B. Splenorenal arterial anastomoses. *Circulation*, 1956, vol. 14(4 Part 1), pp. 532-539.
- Irgau, I., Fellows, B. A., Rosenbloom, M. S. Splenorenal bypass for right renal artery revascularization. *Ann Vasc Surg*, 1993, vol. 7(4), pp. 359-362. doi:10.1007/bf02002890.
- Libertino J.A., Zinman L., Breslin D.J., Swinton Jr N.W. Hepatorenal artery bypass in the management of renovascular hypertension. *J Urol*, 1976, vol. 115(4), pp. 369-372.
- Chepurnyak E.Yu., Panov A.V., Charchyan E.R., Akseleod B.A., Lokshin L.S. Renal and visceral protection during thoracoabdominal aorta repair. *Jour Card Cardiovasc Surg*, 2021, vol. 14(2), pp. 162-167. doi: 10.17116/kardio202114021162. (in Russian).
- Mays, E.T. and Wheeler, C. S.: Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteries in man. *New Engl J Med*, 1974, vol. 290, pp. 993.
- Hertzer N.R., Montie J.E., Hall P.M., Banowsky L.H., Revascularization of the kidney after occlusion of the aorta and both renal arteries. *Surgery*, 1976, vol. 79(1), pp. 52-56.
- Loschi D., Melloni A., Kahlberg A., Chiesa R., Melissano G. Kidney protection in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2021, vol. 62(4), pp. 326-338. doi: 10.23736/S0021-9509.20.11745-2.
- Pokrovsky A.V., Kuntsevich G.I., Zotikov A.E. To the 100th anniversary of M. Takayasu's description of the observation of nonspecific aortoarteritis. *Angiol Vasc Surgery*, 2009, vol. 15 (1), pp. 148-150. (in Russian).

Послупила: 04.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2014>

РОЛЬ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ КОНТРАКТИЛЬНОСТЬЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С.В. Коваль, В.В. Шумовец, И.И. Гринчук, Т.В. Русак, А.А. Ефимова

РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь
koval.051095@gmail.com
vshumaviec@gmail.com

УДК 616.124.2-008.313.3-06:616.127-07

Ключевые слова: сниженная контрактильность левого желудочка, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография, стресс-эхокардиография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. РС.В. Коваль, В.В. Шумовец, И.И. Гринчук, Т.В. Русак, А.А. Ефимова. Роль инструментальных методов диагностики в оценке жизнеспособности миокарда у пациентов со сниженной контрактильностью левого желудочка. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2014–2020.

Резюме. В данном обзоре описаны наиболее значимые инструментальные методы диагностики жизнеспособного миокарда у пациентов со сниженной контрактильностью левого желудочка,

так как диагностика жизнеспособного миокарда играет важную роль в тактике лечения пациентов с ишемической дисфункцией миокарда.

THE ROLE OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS IN ASSESSING MYOCARDIAL VIABILITY IN PATIENTS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR CONTRACTILITY

S. Koval, V. Shumovets, I. Grinchuk, T. Rusak, A. Yefimova

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Key words: reduced contractility of the left ventricle, positron emission tomography, magnetic resonance imaging, stress echocardiography.

FOR REFERENCES. S. Koval, V. Shumovets, I. Grinchuk, T. Rusak, A. Yefimova. The role of instrumental diagnostic methods in assessing myocardial viability in patients with reduced contractility of the left ventricle. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 2014–2020.

Abstract. This review describes the most significant instrumental methods of diagnosis of viable myocardium in patients with reduced contractility

of the left ventricle, since diagnosis of myocardial viability plays an important role in the management of patients with ischemic myocardial dysfunction.

Введение

Несмотря на достижения медицинской науки, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и обусловленная ею дисфункция миокарда остаются актуальной проблемой современной кардиологии [1, 2]. Нарушение функции

миокарда, наряду с его структурным ремоделированием и активацией ряда нейрогормональных систем организма является ключевым звеном в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности [2]. В настоящее время доказано, что снижение сократимости миокарда связано не только с рубцовы-

ми изменениями, но и с обратимой миокардиальной дисфункцией [3]. Следовательно, воздействие на обратимую дисфункцию может быть перспективным направлением медикаментозного и хирургического лечения [5]. В этой связи актуальной является идентификация жизнеспособного миокарда. Наличие сохраненного клеточного метаболизма и резерва сократимости позволило объединить варианты обратимой дисфункции сердечной мышцы термином «жизнеспособный миокард». Основные характеристики жизнеспособного миокарда (таблица 1) – наличие сократительного резерва и метаболической активности, сохранность перфузии и целостности клеточной мембраны кардиомиоцитов – лежат в основе его неинвазивной диагностики с помощью разных методов сердечно-сосудистой визуализации. Существует также возможность определить жизнеспособность дисфункционального миокарда косвенно, путем исключения нежизнеспособной (рубцовой) ткани [6].

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда от 2014 г., современные визуализирующие методы с высоким пространственным разрешением, в том числе магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, рекомендуются лишь для визуализации ишемии миокарда у пациентов с умеренной претестовой вероятностью ИБС (15–85%). Отмечено, что МРТ сердца показывает высокую диагностическую точность для оценки трансмурального объема рубцовой ткани и сократительного резерва, тогда как в отношении определения жизнеспособности миокарда и прогнозирования степени восстановления сократимости стенки сердца диагностическая точность метода МРТ сопоставима с другими методиками (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томо-

графия (ОФЭКТ), стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с добутамином)

Ключевая роль в диагностике жизнеспособного миокарда в настоящее время принадлежит ПЭТ. В основе ПЭТ лежит использование радиофармпрепаратов (РФП), меченных изотопами –позитронных излучателей [7]. В отличие от традиционных методов ядерной медицины, РФП, используемые при ПЭТ, изготавливаются на основе изотопов важных биологических атомов (кислорода, углерода, азота, глюкозы), которые являются естественными метаболитами организма [8, 9]. Изображения ПЭТ отражают распределение РФП в исследуемом органе и позволяют оценивать процессы клеточного метаболизма, кровотока и перфузии миокарда [9, 10]. Внедрение гибридных сканеров, которые сочетают ПЭТ с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) или МРТ (ПЭТ/МРТ) может дать дополнительные возможности для комплексной оценки структурных и функциональных изменений сердца пациентов с коронарной патологией [7]. Для выявления жизнеспособного миокарда с помощью ПЭТ в качестве РФП используется 18-фтордезоксиглюкоза (18F-FDG) [8]. Совместная оценка перфузии миокарда и потребления глюкозы в различных сегментах миокарда позволяет выявить как участки нежизнеспособного миокарда (рубцовая ткань) – снижение перфузии и потребления глюкозы, так и жизнеспособной ткани – нормальное или повышенное потребление глюкозы в зоне сниженной перфузии [10].

Оценка перфузии миокарда в диагностике жизнеспособного миокарда

Для выявления жизнеспособного миокарда могут использоваться радиоизотопные методы оценки его перфузии (перфузион-

Метод диагностики	Принцип диагностики
Позитронно-эмиссионная томография сердца с фтордезоксиглюкозой	Доказательство наличия метаболической активности миокарда
Радиоизотопные исследования сердца – однофотонная эмиссионная компьютерная томография с препаратами ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Оценка перфузии миокарда и целостности клеточной мембраны кардиомиоцитов
Стресс-эхокардиография с добутамином	Выявление сократительного резерва миокарда
Контрастная магнитно-резонансная томография сердца	Доказательство наличия жизнеспособного миокарда методом исключения нежизнеспособной (рубцовой) ткани

Таблица 1.
Методы диагностики
жизнеспособного
миокарда

Method of diagnosis	Principle of diagnosis
Positron emission tomography of the heart with fluorodeoxyglucose	Evidence of the presence of metabolic activity of the myocardium
Radioisotope studies of the heart – single-photon emission computed tomography with ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Assessment of myocardial perfusion and integrity of the cardiomyocyte cell membrane
Stress echocardiography with dobutamine	Identification of myocardial contractile reserve
Contrast magnetic resonance imaging of the heart	Evidence of the presence of a viable myocardium by excluding non-viable (scar) tissue

Table 1.
Methods of diagnosis
of viable myocardium

ная сцинтиграфия миокарда, ОФЭКТ) [11]. Данные методы основаны на оценке распределения в сердечной мышце внутривенно введенного РФП, который включается в неповрежденные кардиомиоциты пропорционально коронарному кровотоку [5]. Области миокарда с нормальным кровоснабжением создают картину равномерного распределения РФП, а участки миокарда с относительным или абсолютным снижением кровотока вследствие ишемии или рубцового повреждения имеют снижение включения РФП в виде дефектов перфузии [11]. Распределение РФП в миокарде зависит как от самой перфузии, так и от целостности сарколеммы и сохранности клеточного метаболизма [5]. В настоящее время основными РФП для оценки перфузии при ОФЭКТ являются хлорид таллия – таллий-201 (^{201}Tl) и препараты на основе технеция-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) [12]. Хлорид таллия ^{201}Tl , который является биологическим аналогом калия и, подобно калию, поступает в кардиомиоциты посредством К-Na-АТФ-насоса. Ранний паттерн распределения пропорционален потоку крови, в то время как последний паттерн распределения указывает на ткань с неповрежденным внутриклеточным градиентом, что позволяет дифференцировать жизнеспособный и нежизнеспособный (рубец) миокард [5, 13]. В связи с тем, что РФП, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, не позволяют определить перераспределение в миокарде при однократном введении, для них применяются две отдельные инъекции [12, 14]. Диагностика жизнеспособных участков миокарда в этом случае осуществляется с помощью нитроглицериновой пробы [15]. Имеются данные о возможности применения в этих целях ОФЭКТ с РФП, меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в сочетании с фармакологической пробой с добутамином [16]. В качестве другого РФП для выявления жизнеспособного миокарда с помощью ОФЭКТ рассматриваются жирные

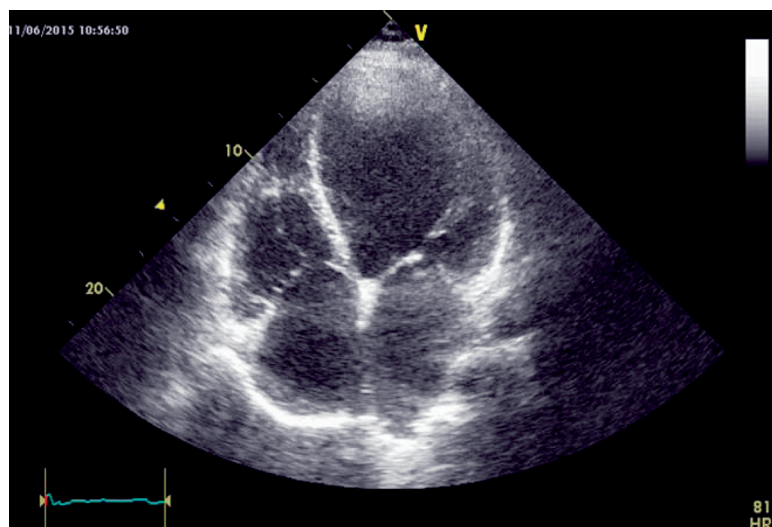
кислоты, меченные йодом-123 [17]. Механизм их действия, в отличие от перфузионных агентов, направлен на оценку метаболизма миокарда [18]. Нормальный миокард метаболизирует жирные кислоты вместо глюкозы, в то время как сегменты миокарда с обратимой дисфункцией потребляет глюкозу, в связи с чем образуются дефекты перфузии жирных кислот [19]. Совместное использование РФП для оценки перфузии и метаболизма позволяет выявить разницу между состоянием перфузии и метаболизма в одних и тех же участках сердца – так называемое перфузионно-метаболическое несоответствие, которое соответствует зонам жизнеспособного миокарда [18, 20].

Стресс-эхокардиография в диагностике жизнеспособного миокарда

Исследование систолической функции миокарда с помощью эхокардиографии в покое не позволяет достоверно отнести сегменты с нарушенной кинетикой к жизнеспособной или рубцовой ткани [21]. Исключение составляет улучшение сократимости жизнеспособных сегментов миокарда в постэкстрасистолическом сокращении [22, 23]. Важной отличительной особенностью обратимой дисфункции миокарда является наличие положительного инотропного резерва, который проявляется увеличением сократимости в ответ на инотропную стимуляцию [24]. Данный признак позволяет использовать эхокардиографию с нагрузкой – стресс-эхокардиографию – для верификации жизнеспособного миокарда [32]. В отличие от него нежизнеспособный миокард (рубец) сократимость не улучшает (отрицательный инотропный резерв) [25]. С целью выявления жизнеспособного миокарда при стресс-эхокардиографии используются пробы с фармакологическими препаратами, которые по механизму действия либо увеличивают сократимость (добутамин 5–10 мкг/кг/мин), либо перераспределяют коронарный кровоток, вызывая синдром межкоронарного обкрадывания (дипиридамол 0,28 мг/кг) [32]. В качестве количественной оценки региональной кинетики миокарда могут использоваться методики на основе тканевой доплерографии – анализ скорости движения, скорости деформации и деформации миокарда [26, 27, 28]. Однако, несмотря на явное преимущество, по сравнению с полуколичественной оценкой региональной кинетики при эхокардиографии, данные методики, будучи основанными на эффекте Допплера, имеют ограничения: их результаты зависят от угла сканирования, погрешность в измерения вносит смещение соседних участков миокарда и движения всего сердца [32]. В последние годы

Рисунок 1.
Эхокардиография
в оценке функции
и жизнеспособности
миокарда

Figure 1.
Echocardiography
in the assessment
of myocardial function
and viability



для количественной оценки кинетики миокарда при стресс-эхокардиографии используется анализ деформации миокарда с помощью методики спекл-трекинг (speckle-tracking) [29]. Данная методика не является доплерографической, и, поэтому лишена указанных для тканевой доплерографии недостатков [30]. В ряде исследований показана высокая информативность в выявлении не только жизнеспособного миокарда, но и рубцовой ткани [31].

МРТ сердца в диагностике жизнеспособного миокарда

Для диагностики жизнеспособного миокарда может использоваться МРТ сердца с добутаминовой пробой [33]. Нагрузочная МРТ или стресс-МРТ с добутамином основана на тех же принципах оценки сократительного резерва, что и стресс-эхокардиография и проводится по аналогичному протоколу. В то же время, преимуществом нагрузочной МРТ, по сравнению со стресс-эхокардиографией, является высокое пространственное разрешение и воспроизводимость [33]. Другой вариант разграничения обратимых и необратимых повреждений миокарда с помощью МРТ – это исследование с контрастированием хелатами гадолиния [34, 35]. При этом парамагнитный контрастный препарат на основе гадолиния накапливается в некротизированном, нежизнеспособном миокарде [36]. Предположительно причиной контрастирования рубцово-измененного миокарда может быть изменение кинетики гадолиния вследствие увеличения объема внеклеточной жидкости из-за нарушения целостности мембран кардиомиоцитов. Преимуществами МРТ с контрастированием являются высокое пространственное разрешение, возможность получения информации без нагрузочной пробы и отсутствие лучевой нагрузки [35].

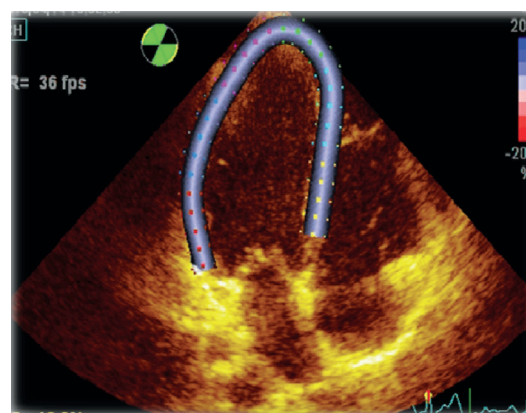
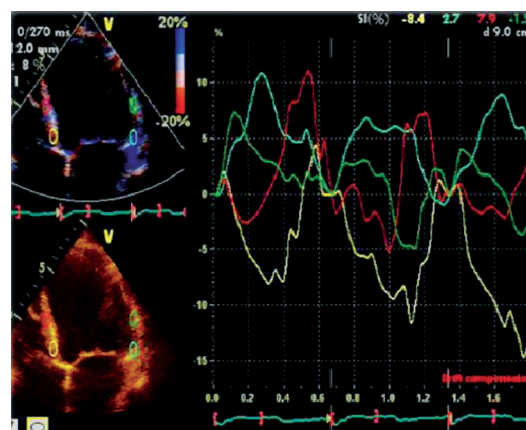
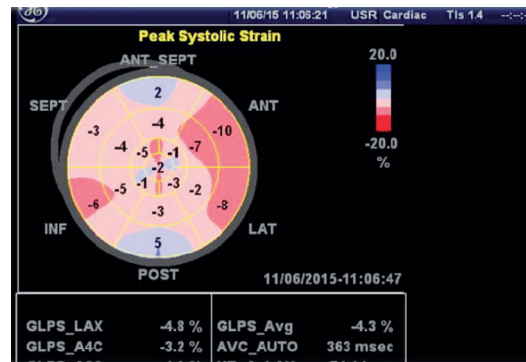
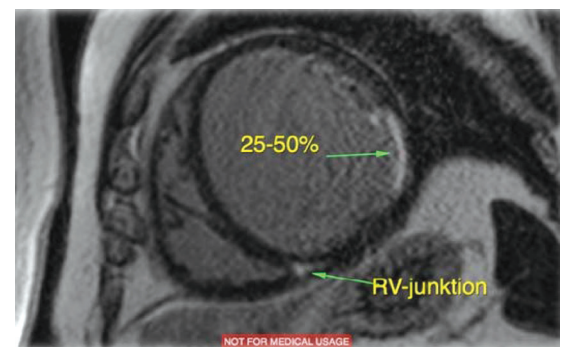
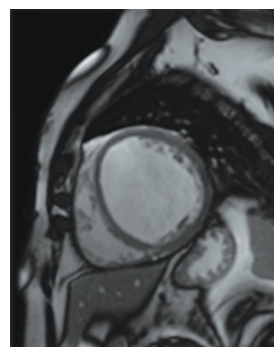
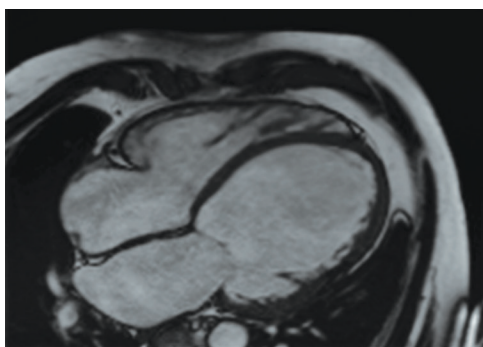


Рисунок 2.
Эхокардиографическая
оценка микардиальной
деформации
и диссинхронии

Figure 2.
Echocardiographic
assessment
of myocardial
deformation
and dyssynchrony



T2 – fast field echo

Рисунок 3. Роль МРТ в оценке миокардиальной функции и миокардиального фиброза

Figure 3. The role of MRI in the assessment of cardiac function and myocardial fibrosis

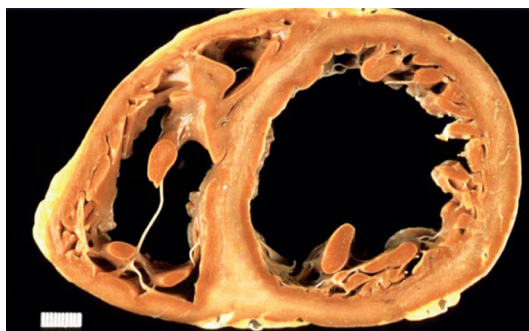
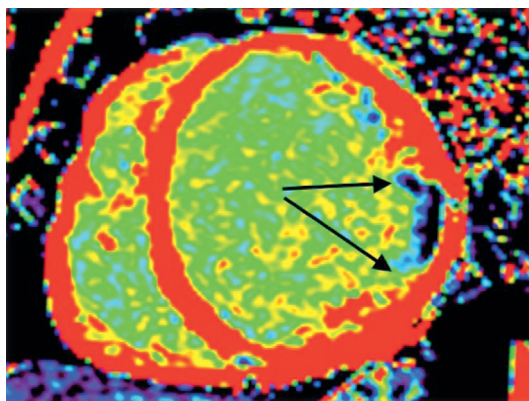
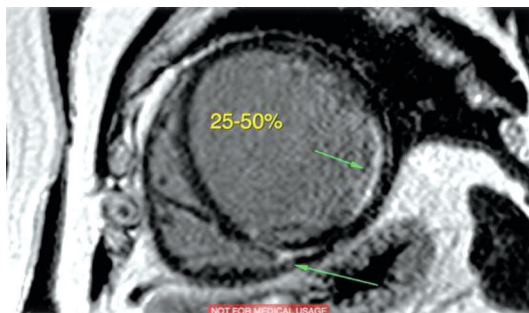


Рисунок 4.
Магнитно-резонансная
релаксометрия
(T1-mapping)

Figure 4.
Magnetic resonance
relaxometry
(T1-mapping)

PSIR – фазово-контрастная инверсия-восстановление эхо
с гадолиний-содержащим препаратом

PSIR – Phase-contrast Inversion-echo restoration with gadolinium-containing preparation

Таблица 2.
Предсказание улучшения
глобальной сократимости
после реваскуляризации
с помощью разных
методов диагностики
жизнеспособного
миокарда (по J.J. Bax и V.
Delgado, 2015)

Методы	Количество исследований	Количество пациентов	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПЭТ с ^{18}F -FDG	24	756	92	63
^{201}Tl	40	1119	87	54
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	25	721	83	65
Стресс-эхокардиография с добутамином	41	1421	80	78
Нагрузить МРТ добутамином	9	272	74	82
Контрастная МРТ	5	178	84	63

Table 2.
Improved global
contractility prediction
following revascularization
using different methods
diagnosis of myocardial
viability (according
to J.J. Bax and V. Delgado,
2015)

Methods	No. of tests	No. of patients	Sensitivity, %	Specificity, %
PET with ^{18}F -FDG	24	756	92	63
^{201}Tl	40	1119	87	54
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	25	721	83	65
Stress echocardiography with dobutamine	41	1421	80	78
Load MRI with dobutamine	9	272	74	82
Contrast MRI	5	178	84	63

Результаты

В исследование включены 200 пациентов со сниженной контрактильностью левого желудочка (ЛЖ). В данном исследовании мы проводили диагностику такими инструментальными методами, как ЭХО-КГ и МРТ сердца до оперативного лечения.

По данным исследования пациентов с ИБС и фракцией выброса ЛЖ $< 35\%$, такими инструментальными методами диагностики как ЭХО-КГ и МРТ сердца до оперативного лечения, получены следующие результаты: конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ 243,9 мл и 324,6 мл (по данным ЭХО-КГ и МРТ соответственно) с достоверной разницей в $+38,15\%$. Конечный систолический объем (КСО) ЛЖ 173,9 мл и 264,6 мл (по данным ЭХО-КГ и МРТ соответственно) с достоверной разницей в $+60,15\%$. По данным ЭХО-КГ фракция выброса ЛЖ составила $30,6\%$, по результатам МРТ сердца $24,9\%$ с разницей в $23,4\%$.

Выводы

В настоящее время нет единого алгоритма отбора пациентов, который позволил бы с высокой долей вероятности прогнозировать исход лечения пациентов с ишемической болезнью сердца имеющих дисфункцию миокарда. Учитывая полученные данные сравнения нарушения локальной сократимости и сократительной функции левого желудочка у пациентов с ИБС на дооперационном этапе, такими методами диагностики, как ЭХО-КГ и МРТ сердца, определена достоверная разница между данными методами оценки ЛЖ, поэтому диагностику на дооперационном этапе необходимо проводить различными методами, для более благоприятного исхода лечения пациентов с ИБС.

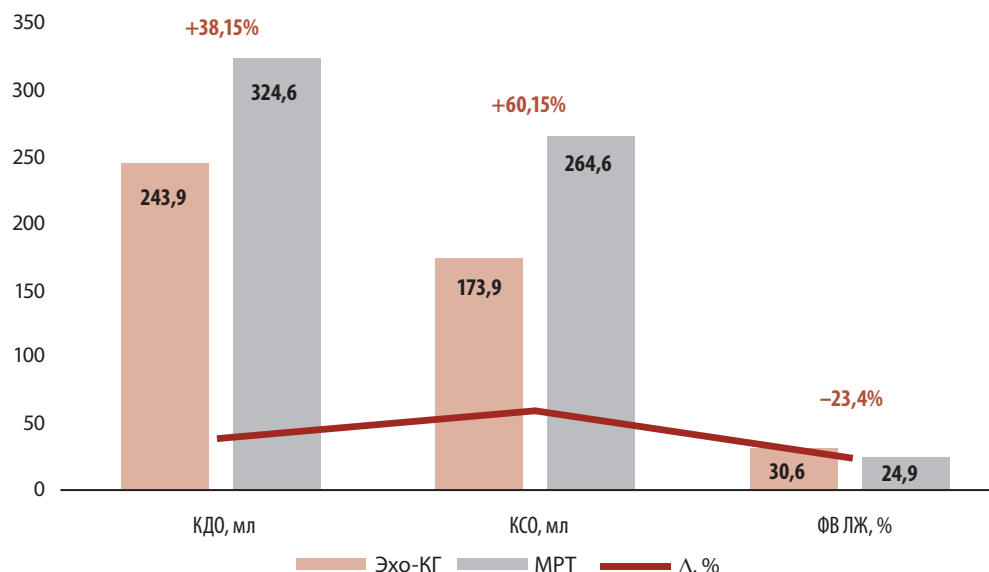


Рисунок 5.
Разница по Эхо-КГ
и МРТ в оценке
систолической
функции ЛЖ

Figure 5.
The difference in EchoCG
and MRI assessment
of LV systolic function

REFERENCES

- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J.P., Fullerton H.J. [et al.] Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 4, pp. e29–322.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200.
- Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Tyrenko V.V., Svistov A.S. *Ishemicheskaya disfunkciya miokarda* [Ischemic myocardial dysfunction]. Moscow, APKIPRO, 2005, 102 p. (in Russian).
- Gowda R.M., Khan I.A., Vasavada B.C., Sacchi T.J. Reversible myocardial dysfunction: basics and evaluation. *Int J Cardiol*, 2004, vol. 97, no. 3, pp. 349–353.
- Soman P., Udelson J.E. Prognostic and therapeutic implications of myocardial viability in patients with heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 2004, vol. 6, no. 3, pp. 211–216.
- Yang T., Lu M.J., Sun H.S., Tang Y., Pan S.W., Zhao S.H. Myocardial scar identified by magnetic resonance imaging can predict left ventricular functional improvement after coronary artery bypass grafting. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e81991.
- Anagnostopoulos C., Georgakopoulos A., Pianou N., Nekolla S.G. Assessment of myocardial perfusion and viability by positron emission tomography. *Int J Cardiol*, 2013, vol. 16, no. 5, pp. 1737–1749.
- Ghesani M., Depuey E.G., Rozanski A. Role of F-18 FDG Positron emission tomography (PET) in the assessment of myocardial viability. *Echocardiography*, 2005, vol. 22, no. 2, pp. 165–177.
- Gropler R.J., Soto P. Recent advances in cardiac positron emission tomography in the clinical management of the cardiac patient. *Curr Cardiol Rep*, 2004, vol. 22, no. 1, pp. 20–26.
- Mehta D., Iskandrian A.E. Myocardial viability: nuclear assessment. *Echocardiography*, 2005, vol. 22, no. 2, pp. 155–164.
- Travin M.I., Bergmann S.R. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med*, 2005, vol. 35, no. 1, pp. 2–16.
- Won K.S., Song B.I. Recent trends in nuclear cardiology practice. *Chonnam Med J*, 2013, vol. 49, no. 2, pp. 55–64.
- Duncan B.H., Ahlberg A.W., Levine M.G., McGill C.C., Mann A., White M.P., Mather J.F., Waters D.D., Heller G.V. [et al.] Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi singlephoton emission computed tomographic imaging and redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol*, 2000, vol. 85, no. 6, pp. 680–684.
- Barrington S.F., Chambers J., Hallett W.A., O'Doherty M.J., Roxburgh J.C., Nunan T.O. Comparison of sestamibi, thallium, echocardiography and PET for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, vol. 31, no. 3, pp. 355–361.
- Senior R., Kaul S., Raval U., Lahiri A. Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and TI-201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*, 2002, vol. 9, no. 5, pp. 454–462.
- Yamagishi H., Akioka K., Hirata K., Sakanoue Y., Toda I., Yoshiyama M., Teragaki M., Takeuchi K., Yoshikawa J., Ochi H. Dobutamine stress electrocardiography-gated Tc-99m tetrofosmin SPECT for detection of viable but dysfunctional myocardium. *J Nucl Cardiol*, 2001, vol. 8, no. 1, pp. 58–67.
- Verani M.S., Taillefer R., Iskandrian A.E., Mahmarian J.J., He Z.X., Orlandi C. 123I-IPPA SPECT for the prediction of enhanced left ventricular function after coronary bypass graft surgery. Multicenter IPPA Viability Trial Investigators. 123I-iodophenylpentadecanoic acid. *J Nucl Med*, 2000, vol. 41, no. 8, pp. 1299–1307.
- Soukhov V.Y., Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Kravchuk V.N., Shilov V., Hubulava G.G., Svistov A. Predictive value of myocardial perfusion and metabolism studies for prognosis of surgical revascularization efficacy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, vol. 32, no. 1, pp. S56.
- Tamaki N., Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP, for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*, 2011, vol. 18, no. 1, pp. 135–143.
- Fujita K., Kasama S., Kurabayashi M. Serial dual single-photon emission computed tomography of thallium-201 and iodine-123 beta-methyliodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy can predict functional recovery of patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft surgery. *Nucl Med Commun*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 148–155.
- Zaharova A.I., Nikiforov V.S., Svistov A.S. Diagnosticheskie vozmozhnosti ekhokardiografii u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca [Diagnostic possibilities of echocardiography in patients with ischemic heart disease]. *Regional hemodynamics and microcirculation*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 78–85. (in Russian).
- Scognamiglio R., Negut C., Palisi M. Spontaneous recovery of myocardial asynergic segments following acute myocardial infarction. The role of post-extrasystolic potentiation echocardiography in the predischARGE evaluation. *Eur J Echocardiogr*, 2003, vol. 4, no. 2, pp. 135–140.
- Nikiforov V.S. Postekstrasistolicheskoe potencirovanie v diagnostike zhiznesposobnogo disfunkcioniruyushchego miokarda [Postextrasystolic potentiation in viable dysfunctioning myocardium diagnostics]. *Ultrasound & Functional Diagnostics*, 2008, no. 5, pp. 49–56. (in Russian).
- Galatro K., Chaudhry F.A. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography*, 2000, vol. 17, no. 1, pp. 61–67.

25. Yao S.S., Chaudhry F.A. Assessment of myocardial viability with dobutamine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Echocardiography*, 2005, vol. 22, no. 1, pp. 71–83.
26. Bountiokos M., Schinkel A.F., Bax J.J., Biagini E., Rizzello V., Krenning B.J., Vourvouri E.C., Roelandt J.R., Poldermans D. Pulsed-wave tissue Doppler quantification of systolic and diastolic function of viable and nonviable myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2004, vol. 148, no. 6, pp. 1079–1084.
27. Hoffmann R., Altiok E., Nowak B., Heussen N., Kühl H., Kaiser H.J., Büll U., Hanrath P. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 39, no. 3, pp. 443–449.
28. Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Yalovets A.A. [et al.] Vyyavlenie zhiznesposobnogo miokarda u bol'nyh s postinfarktym kardiosklerozom s pomoshch'yu dobutaminovoj stress-ekhogradii, dopolnennoj tkanevoj dopplerografiej [Detection of viable myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis using dobutamine stress echocardiography supplemented with tissue Doppler imaging]. *Vestnik Rossijskoi Voenno-meditsinskoj akademii*, 2005, suppl. 2, pp. 97–99. (in Russian).
29. Gong L., Li D., Chen J., Wang X., Xu T., Li W., Ren S., Wang C. Assessment of myocardial viability in patients with acute myocardial infarction by two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with lowdose dobutamine stress echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013, vol. 29, no. 5, pp. 1017–1028.
30. Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. *Ekhokardiograficheskaya ocenka deformacii miokarda v klinicheskoy praktike* [Echocardiographic assessment of myocardial strain in clinical practice]. Saint Petersburg, KultInformPress, 2015. 28 p. (in Russian).
31. Hutrya M., Skala T., Kaminek M., Horak D., Kocher M., Tudos Z., Jarkovsky J., Precek J., Taborsky M. Speckle tracking echocardiography derived systolic longitudinal strain is better than rest single photon emission tomography perfusion imaging for non-viable myocardium identification. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2013, vol. 157, no. 1, pp. 12–21.
32. Nikiforov V.S. *Metody serdechno-sosudistoj vizualizacii v diagnostike zhiznesposobnogo miokarda pri ishemicheskoi bolezni serdca* [Methods of cardiovascular visualization for diagnostic of viable myocardium in patients with ischemic heart disease]. Saint Petersburg, KultInformPress, 2012, 33 s. (in Russian).
33. Romero J., Xue X., Gonzalez W., Garcia M.J. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, vol. 5, no. 5, pp. 494–508.
34. Glaveckaitė S., Valeviciene N., Palionis D., Puronaitė R., Serpytis P., Laucevicius A. Prediction of long-term segmental and global functional recovery of hibernating myocardium after revascularisation based on low dose dobutamine and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, vol. 16, pp. 83.
35. Gonzalez J.A., Kramer C.M. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 276–283.
36. Yang T., Lu M.J., Sun H.S., Tang Y., Pan S.W., Zhao S.H. Myocardial scar identified by magnetic resonance imaging can predict left ventricular functional improvement after coronary artery bypass grafting. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e81991.

Поступила: 31.08.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2021>

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИРБЕСАРТАН/ГИДРОХЛОРТИАЗИД В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И.Н. Кожанова

Белорусский государственный медицинский университет
kozhanovairina@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1-08:615.254.1

Ключевые слова: контроль артериального давления, целевое артериальное давление, комбинированная терапия, ирбесартан, гидрохлортиазид.

для ЦИТИРОВАНИЯ. И.Н. Кожанова. Фиксированная комбинация ирбесартан/гидрохлортиазид в лечении артериальной гипертензии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2021–2031.

В Республике Беларусь почти треть населения имеет повышенный уровень артериального давления, и соответственно подвергаются высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на доступность антигипертензивных препаратов, более 40% пациентов, получающих антигипертензивную терапию, не достигают целевых значений АД и остаются в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф. Лекарственный препарат ирбесартан/гидрохлортиазид, включающий два действующих вещества в виде одной формы выпуска — таблетки, представляет собой сбалансированную на основе клинико-фармакологических свойств антигипертензивную комбинацию, одобренную Министерством здравоохранения Республики Беларусь для применения у пациентов по показанию: эссенциальная артериальная гипертензия. Эта комбинация с фиксированными дозами

предназначена для взрослых пациентов, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном или гидрохлортиазидом. Клиническая эффективность и безопасность данной комбинации была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, в том числе у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, метаболическим синдромом, ожирением. Применение комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид в виде одной таблетки приводит к более быстрому снижению артериального давления по сравнению с монотерапией ирбесартаном, позволяет большей части пациентов с гипертонией достичь целевого значения артериального давления, повышает приверженность к терапии. Таким образом, комбинация ирбесартан/гидрохлортиазид является ценным дополнением к арсеналу клиницистов для лечения артериальной гипертензии.

FIXED-DOSE IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE COMBINATION IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Irina N. Kozhanova

Belarusian State Medical University

Key words: blood pressure control, target blood pressure, combination therapy, irbesartan, hydrochlorothiazide.

FOR REFERENCES. Irina N. Kozhanova. Fixed-dose irbesartan/hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 2021–2031.

Almost a third of the population of the Republic of Belarus suffers from elevated blood pressure which results in a high risk of cardiovascular disease developing. Despite the availability of numerous antihypertensive drugs, more than 40% of patients receiving antihypertensive therapy do not achieve target blood pressure levels and continue to be at an increased risk of cardiovascular events. A fixed combination drug irbesartan/hydrochlorothiazide, which includes two active ingredients in one dosage form of a tablet, is an antihypertensive combination balanced on the basis of clinical and pharmacological properties, which is approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus for use in patients when indicated in case of essential arterial hypertension.

This fixed-dose combination is intended for adult patients whose blood pressure is not adequately controlled by irbesartan or hydrochlorothiazide monotherapy. The clinical efficacy and safety of this combination was demonstrated in randomized clinical trials, including patients with a combination of hypertension and type 2 diabetes, metabolic syndrome, and obesity. The use of the fixed-dose combination of irbesartan/hydrochlorothiazide leads to a more rapid decrease in blood pressure compared to irbesartan monotherapy, allows the majority of patients with severe hypertension to achieve the target blood pressure, and increases drug compliance. Thus, the irbesartan/hydrochlorothiazide combination is a valuable addition to clinicians' armamentarium for the treatment of hypertension.

Согласно современному определению, артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения систолического артериального давления (САД) выше 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) выше 90 мм рт. ст. [1]. Высокое артериальное давление достоверно увеличивает риск инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности и хронической болезни почек и является ведущей причиной сердечно-сосудистой и преждевременной смерти в мире [2]. Предотвращение и контроль АГ входят в стратегические приоритеты систем здравоохранения большинства стран мира. При этом реального контроля цифр АД удается достигнуть не у всех пациентов [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что пациенты, которые, невзирая на проводимую терапию, не достигают целевых значений АД, имеют высокий риск смерти как от сердечно-сосудистых, так и от любых причин. Мета-анализ 61 проспективного обсервационного исследования показал, что риск сердечно-сосудистой смерти напрямую зависит от цифр АД. У пациентов среднего и старшего возраста и снижение АД на 2 мм рт. ст. ассоциируется со снижением на 7% риска ишемической болезни сердца [4]. По данным исследований в пяти ведущих европейских странах уровень контроля АД в 2007 году составлял от 27% до 40%, а в США – 53% [6]. Исследование ALLHAT показало, что около 60% пациентов, достигших цифр АД ниже 140/90 мм рт. ст., получали два или больше антигипертензивных препаратов, и только 30% достигли целевого АД используя одно лекарственное средство (ЛС) [7]. Соответственно, достижение контроля АГ у как можно большего количества больных может снизить риски осложнений и смерти [5].

Проведенное в 2016 и 2020 в Республике Беларусь исследование STEPS [8] показало, что почти треть населения (30,8%), включая тех, кто принимает антигипертензивное лечение, имеет повышенный уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Доля населения с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. резко увеличивается с возрастом от 6,5% среди 18–29-летних до 80,9% среди 60–69-летних. Доля лиц с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. также увеличивается с возрастом от 1,3% среди 18–29-летних до 22,7% среди 60–69-летних. У 42,2% принимающих антигипертензивные препараты уровень АД не нормализован и составляет более 140/90 мм рт. ст., и только у 16,3% принимающих соответствующие лекарства уровень АД был под контролем (САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст.; среди мужчин таких 11,8%, среди женщин – 20,9%). 10-летний риск развития болезни системы кровообращения (БСК) $\geq 30\%$ или наличие БСК в процессе исследования были установлены у 18,2% населения без существенных

различий по полу (18,6% мужчин и 17,9% женщин). А поскольку уровень АД является одним из модифицируемых показателей для расчета 10-летнего риска БСК, наряду с уровнем общего холестерина, уровнем глюкозы и курением, контроль гипертензии позволит снизить данный риск.

В настоящее время ведущие международные и национальные документы по ведению пациентов с АГ рекомендуют ранее использование фиксированных комбинаций лекарственных средств (ФКЛС) [9, 1]. ФКЛС – фиксированная комбинация действующих веществ, фиксированная дозированная комбинация действующих веществ, содержащая два или более действующих вещества в одной лекарственной форме [11]. В случае антигипертензивных препаратов в одной форме выпуска (таблетка, капсула) содержится комбинация ЛС с разным механизмом действия, обладающих физиологическим и фармакологическим синергизмом в отношении снижения АД, подавляющих контррегуляторные механизмы повышения АД и позволяющих использовать меньшие дозы ЛС для достижения необходимого контроля гипертензии с уменьшением риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Уменьшение количества таблеток за счет использования фиксированных комбинаций увеличивает приверженность пациентов к терапии, что, в итоге, повышает вероятность достижения контроля АГ. Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения риска БСК являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК), и диуретики (тиазидные – гидрохлортиазид и тиазидоподобные – индапамид и хлорталидон). Комбинированная фармакотерапия, предпочтительно ФКЛС, рекомендуется всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД менее 150/90 мм рт. ст., пациентов старше 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям ЛС: иАПФ/диуретик, БРА/диуретик, БРА/АК, иАПФ/АК, дигидропиридиновый АК/ББ, АК/диуретик, ББ/диуретик. На практике могут быть использованы и другие комбинации антигипертензивных ЛС при наличии индивидуальных показаний. К запрещенным комбинациям относится комбинация двух блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

Принципиальным моментом при выборе антигипертензивной терапии является поддержание контроля АД в течение 24 часов, что достигается использованием препаратов длительного действия, обеспечивающих

24-часовой контроль АД при приеме разовой суточной дозы, а также ослабляющих утреннее повышение АД [12]. Антигипертензивные ЛС длительного действия, принимаемые один раз в день, также смягчают эффект пропуска приема лекарств у пациентов с плохой приверженностью. Сам факт однократного приема в сутки увеличивает приверженность к терапии и соблюдение режима дозирования [13]. Таким образом, антигипертензивная терапия должна быть эффективной, с быстрым и агрессивным достижением целевого уровня АД, который поддерживается в течение 24-часового периода. Схемы лечения должны быть простыми, удобными и хорошо переносимыми, обеспечивая приверженности к лечению в долгосрочной перспективе.

ФКЛС, включающая представителей двух основных классов антигипертензивных ЛС – БРА и диуретиков: ирбесартан/гидрохлортиазид – является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, одобренным Министерством здравоохранения Республики Беларусь для применения у пациентов по показанию: эссенциальная артериальная гипертензия. Эта комбинация с фиксированными дозами предназначена для взрослых пациентов, у которых АД недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном или гидрохлортиазидом [14]. ФКЛС доступна в трех формах выпуска для комбинации ирбесартан+гидрохлортиазид: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг + 12,5 мг; 300 мг + 12,5 мг; 300 мг + 25 мг.

Ирбесартан не требует метаболической активации для приобретения фармакологической активности. Это липофильное ЛС, что реализуется в большом объеме распределения в тканях (53–93 л), и соответственно, высокой тканевой активности [38]. Оно реализует свой механизм действия торможением активности РААС на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа для ангиотензина II.

К числу основных физиологических эффектов ангиотензина II относятся вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках. Повреждающее воздействие ангиотензина II на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутриклубочкового давления с последую-

щим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Эффекты ангиотензина II и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими ангиотензиновыми рецепторами. Ангиотензин II воздействует главным образом на рецепторы 1-го и 2-го типов (AT1 и AT2). Большинство связанных с активацией РААС функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках обусловлено влиянием ангиотензина II на AT1-рецепторы. Эффекты стимуляции AT2-рецепторов противоположны эффектам стимуляции AT1-рецепторов. Так, воздействие ангиотензина II на AT2-рецепторы вызывает вазодилатацию, натрийурез, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток. Одним из эффектов стимуляции AT2-рецепторов является активация кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а, следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простаглицлина и эндотелиального фактора гиперполяризации. Таким образом, благоприятные фармакологические эффекты ирбесартана складываются из прямого блокирующего влияния на AT1-рецепторы и косвенного стимулирующего воздействия на AT2-рецепторы (рисунок) [15].

Тиазидный диуретик гидрохлортиазид нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды в дистальных канальцах нефрона. Диуретическое действие гидрохлортиазида вызывает снижение объема плазмы, повышение активности ренина в плазме, увеличение секреции альдостерона с последующим увеличением потери калия и бикарбонатов с мочой и снижением уровня калия в сыворотке [14]. Реализуя собственные клинические эффекты оба ЛС компенсируют взаимные нежелательные воздействия на организм пациента. Возможное повышение уровня ионов калия при воздействии БРА в плазме крови компенсируется применением диуретика. В то же время БРА способен смягчать потенциальные нежелательные метаболические эффекты диуретика [16, 17, 18].

Ирбесартан и гидрохлортиазид являются действующими веществами при приеме внутрь и не требуют биотрансформации для превращения в активную форму. После приема внутрь комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид абсолютная биодоступность ирбесартана составляет 60–80%, гидрохлортиазида – 50–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность активных веществ ФКЛС. После приема внутрь максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются через 1,5–2 часа для ирбесартана и 1–2,5 часа для гидрохлортиазида (таблица 1) [14].

Рисунок. Основные эффекты ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы

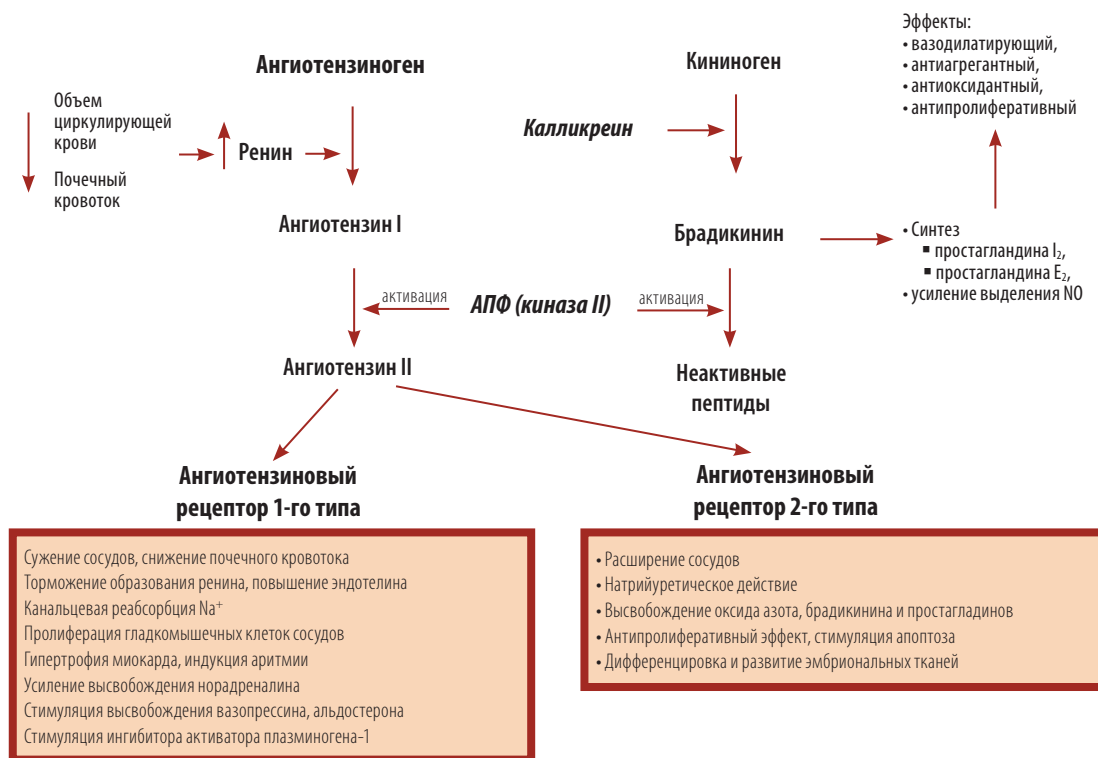


Figure. The main effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) on the renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kinin systems

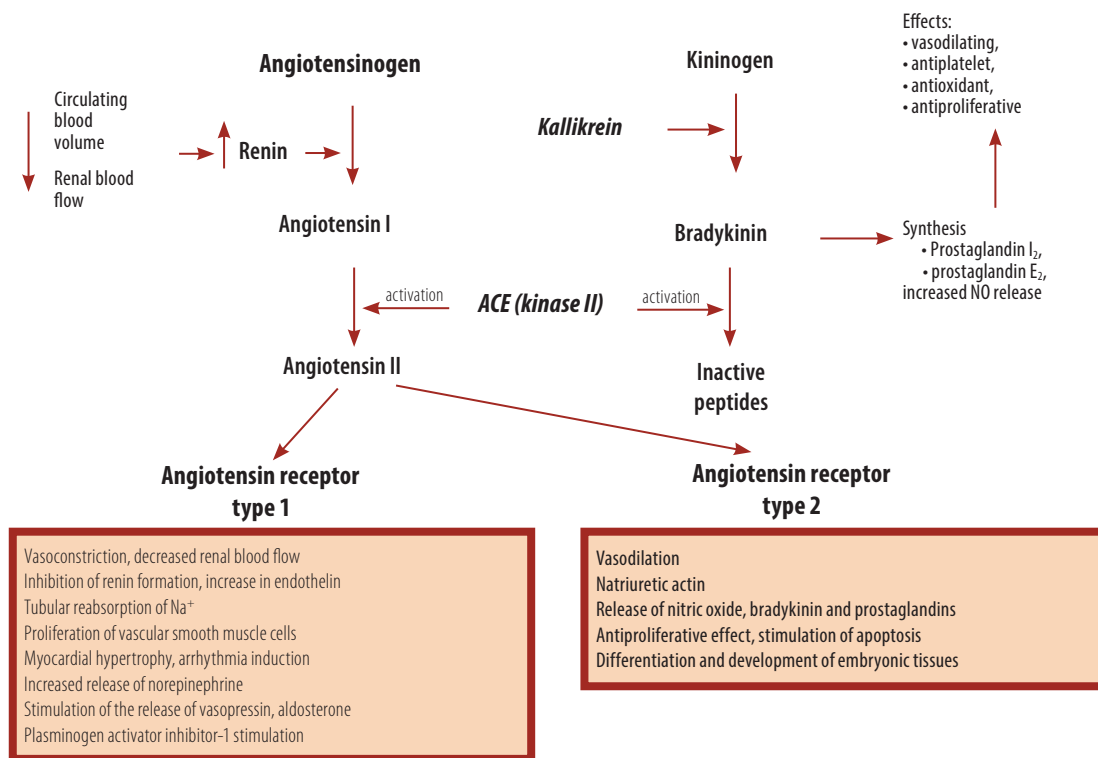


Таблица 1. Основные фармакокинетические характеристики комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид

Международное непатентованное наименование	Биодоступность, %	Биологическая активность	Время начала действия, часы	Пути выведения	Влияние пищи на биодоступность	Связь с белками плазмы, %	Кратность назначения, раз в сутки
Ирбесартан	60–80	Активное вещество	1,5–2	Преимущественно через желудочно-кишечный тракт	Не влияет	96	Однократно
Гидрохлортиазид	50–80	Активное вещество	1–2,5	Преимущественно почками	Не влияет	68	Однократно

International nonproprietary name	Bioavailability, %	Biological activity	Start time, hours	Excretion routes	Food influence on bioavailability	Binding with plasma proteins, %	Dosage frequency, times a day
Irbesartan	60–80	Active substance	1.5–2	Mainly through the gastrointestinal tract	No effect	96	Once
Hydrochlorothiazide	50–80	Active substance	1–2.5	Mainly by the kidneys	No effect	68	Once

Table 1.
Main pharmacokinetic features of the irbesartan/hydrochlorothiazide combination

Фармакокинетика ирбесартана линейна и пропорциональна в диапазоне доз от 10 до 600 мг. Конечный период полувыведения ирбесартана составляет 11–15 часов. После начала режима дозирования 1 раз в сутки равновесная концентрация в плазме достигалась в течение 3 дней. Средний период полувыведения гидрохлортиазида из плазмы колеблется от 5 до 15 часов. У пожилых людей, у женщин коррекция дозы не требуется. Ирбесартан и его метаболиты выводятся через кишечник (с желчью) и почки. Гидрохлортиазид не метаболизируется и быстро выводится почками. У пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе показатели фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа. Сообщалось, что у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин период полувыведения гидрохлортиазида увеличивался до 21 часа. Соответственно, из-за наличия в составе гидрохлортиазида КЛП ирбесартан/гидрохлортиазид не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек,

у которых клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, коррекция дозы не требуется.

У пациентов с циррозом легкой и средней степени тяжести показатели фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Исследования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились. ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, в том числе в составе ФКЛС, следует применять с осторожностью, коррекция дозы не требуется.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. БРА II не следует принимать во время беременности. При выявлении беременности лечение ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию. Поскольку информация о применении ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид во время грудного вскармливания отсутствует, в этот период КЛП принимать не рекомендуется (таблица 2).

Международное непатентованное наименование	Механизм действия	Фармакодинамические эффекты
Ирбесартан	Блокада ангиотензиновых рецепторов 1-го типа Косвенное стимулирующее воздействие на ангиотензиновые рецепторы 2-го типа	Нейрогуморальные: снижение уровня циркулирующих и тканевых гормонов РААС, секреции альдостерона, антидиуретического гормона, симпатической активации, гемодинамические: уменьшение пред- и постнагрузки на миокард, увеличение сердечного выброса, снижение сопротивления почечных сосудов, улучшение почечного кровотока (в том числе препятствование прогрессированию нефропатии при сахарном диабете), структурные: коррекция патологического ремоделирования левого желудочка, ангиопротективные свойства.
Гидрохлортиазид	Снижение реабсорбции Na^+ , Cl^- в начальной части дистальных канальцев почек Усиление выведения K^+ и Mg^{2+} Снижение выведения Ca^{2+} Оказывает слабое блокирующее действие на карбоангидразу Снижает экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.	Уменьшается объем циркулирующей жидкости, Увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Гипокалиемия. Снижение АД.

Таблица 2.
Механизм действия и фармакодинамические эффекты комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид

action
pharmacodynamic
of the irbesartan/
hydrochlorothiazide
combination

International nonproprietary name	Mode of action	Pharmacodynamic effects
Irbesartan	Blockade of type 1 angiotensin receptors Indirect stimulating effect on type 2 angiotensin receptors	Neurohumoral: decrease in the levels of circulating and tissue RAAS hormones, aldosterone secretion, antidiuretic hormone, sympathetic activation; hemodynamic: decrease in pre- and after load on the myocardium, increase in cardiac output, decrease in renal vascular resistance, improved renal blood flow (including preventing the progression of nephropathy in diabetes mellitus); structural: correction of pathological remodeling of the left ventricle, angioprotective properties.
Hydrochlorothiazide	Decreased reabsorption of Na ⁺ , Cl ⁻ in the initial part of the distal tubules of kidneys Increased excretion of K ⁺ and Mg ²⁺ Decreased Ca ²⁺ excretion Has a weak blocking effect on carbonic anhydrase Reduces the excretion of uric acid by the kidneys and increases its content in the blood.	The volume of circulating fluid decreases, the activity of renin and the content of aldosterone in the blood plasma increases. Hypokalemia. Decreased blood pressure.

Невзирая на то, что в настоящее время много внимания уделяется не только основным (снижение АД), но и плейотропным эффектам (влияние на эндотелиальную дисфункцию, экскрецию альбумина, метаболические эффекты, противодействию атеротромбогенезу и др.), основной суррогатной конечной точкой, которая используется при оценке эффективности ЛС остается АД [19, 20]. Клиническая эффективность комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид были продемонстрированы в слепом плацебо-контролируемом исследовании [21] с использованием матричного дизайна для изучения эффектов комбинаций различных доз ирбесартана (0; 37,5; 100 или 300 мг) плюс гидрохлортиазид (0; 6,25; 12,5 или 25 мг) на цифры АД. Снижение ДАД к 8 неделям варьировало от 3,5 мм рт. ст. для плацебо до 5,1–8,3 мм рт. ст. для монотерапии гидрохлортиазидом; от 7,1 до 10,2 мм рт. ст. для монотерапии ирбесартаном; 8,1 до 15,0 мм рт. ст. для комбинированной терапии, что четко указывает на синергический эффект добавления ирбесартана к гидрохлортиазиду и наоборот. Доля ответивших на терапию (достигших нормализации или снижения ДАД более чем на 10 мм рт.ст.) через 8 недель составила 80% в группе комбинированной терапии [21].

Долгосрочную безопасность, переносимость и эффективность комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид оценивали у 1098 пациентов с АГ. После завершения двух рандомизированных двойных слепых исследования в группах ирбесартана, гидрохлортиазид, комбинаций ирбесартан/гидрохлортиазид

или плацебо пациенты в течение 1 года в открытом режиме получали ирбесартан/гидрохлортиазид 75 мг/12,5 мг один раз в день. Если целевое АД (< 140/< 90 мм рт.ст.) не достигалось, дозу последовательно титровали с интервалом 2–4 недели до 150 мг/12,5 мг, затем до 300 мг/25 мг в сутки. Средние изменения минимального систолического/диастолического АД в положении сидя на 2, 6 и 12 месяце составили –19,1/–14,2 мм рт. ст. (n = 941), –20,7/–15,7 мм рт. ст. (n = 948) и –20,6/–15,6. мм рт. ст. (n = 898) соответственно. Со 2-го по 12-й месяцы уровень нормализации (при диастолическом АД < 90 мм рт. ст.) колебался в пределах 75–85%, а общий уровень ответа (нормализовался или снижение диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст.) колебался в пределах 81–91%, в то время как целевое АД было достигается у 65–75% пациентов. Сообщений о серьезных нежелательных явлениях, связанных с приемом исследуемого препарата, не поступало [22].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании 178 пациентов с ДАД в амбулаторном режиме > или = 85 мм рт. ст. и ДАД в положении сидя 95–110 мм рт. ст. получали ирбесартан гидрохлортиазид в дозе 75 мг/12,5 мг или 150 мг/12,5 мг один раз в день или плацебо в течение 8 недель для оценки снижения 24-часового амбулаторного и офисного АД. Также оценивались безопасность и переносимость всех схем лечения. Среднее снижение 24-часового амбулаторного АД и офисного АД для комбинаций ирбесартан/гидрохлортиазид было значительно выше по сравне-

нию с плацебо ($p < 0,01$). У большего количества пациентов нормализация показателей наблюдалась при приеме ирбесартана/гидрохлортиазид (65–69%), чем при приеме плацебо (24%, $p < 0,01$). Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах [23].

При оценке с помощью суточного мониторинга АД влияния комбинации ирбесартана/гидрохлортиазид 300 мг/25 мг один раз в сутки на циркадный профиль АД у пациентов с АГ было проведено 12-недельное проспективное исследование у 57 пациентов. Круглосуточный амбулаторный мониторинг АД проводился в конце периода отмыкания и в течение последней недели лечения. После лечения во всей группе из 57 пациентов наблюдалось достоверное снижение как клинических, так и средних амбулаторных значений АД (с 146,0 мм рт. ст. до 123,3 мм рт. ст., $p < 0,001$ за 24 ч. для САД; от 89,9 мм рт. ст. до 76,5 мм рт. ст., $p < 0,001$ для ДАД). Среднее снижение амбулаторного САД и ДАД на пике составило 25,2 мм рт. ст. и 14,7 мм рт. ст. соответственно, а на минимальном уровне – 22,3 мм рт. ст. и 12,3 мм рт. ст. Никаких метаболических изменений не наблюдалось, и ни один пациент не прекратил исследование из-за побочных эффектов, связанных с лечением. Циркадный профиль был сохранен, о чем свидетельствовали соотношения минимумов и пиков и значения индекса гладкости как для САД, так и для ДАД [24].

В многоцентровом проспективном открытом исследовании INCLUSIVE была определена эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ирбесартан/гидрохлортиазид у пациентов в возрасте 18 лет и старше с неконтролируемым САД 140–159 мм рт. ст. (130–159 мм рт. ст. при сахарном диабете 2 типа) после не менее 4 недель монотерапии антигипертензивными препаратами. Лечение было последовательным: плацебо (4–5 недель), гидрохлортиазид 12,5 мг (2 недели), ирбесартан/гидрохлортиазид 150 мг/12,5 мг (8 недель) и ирбесартан/гидрохлортиазид 300 мг/25 мг (8 недель). Средний возраст включенных 844 пациентов составил 57,3 года; 52% составляли женщины. В целом, 77% (95% ДИ 74%–80%) пациентов достигли целевого уровня САД (< 140 мм рт. ст.; < 130 мм рт. ст. для сахарного диабета 2 типа); 83% (95% ДИ 80%–86%) достигли целевого уровня ДАД (< 90 мм рт. ст.; < 80 мм рт. ст. для сахарного диабета 2 типа); и 69% (95% ДИ 66%–72%) достигли двойной цели САД/ДАД. Лечение переносилось хорошо. Применение комбинации ирбесартана/гидрохлортиазид позволило достичь целевых показателей САД более чем у 75% пациентов [25].

Подгрупповые анализы данных, полученных в исследовании INCLUSIVE, подтвердили

эффективность режима лечения у пациентов с трудно контролируемой АГ. У пациентов, включенных в это исследование, 30% (254 человека) имели сахарный диабет (СД) 2 типа, 46% (386 человек) имели метаболический синдром (МС) и 21% ($n = 177$) имели как МС, так и СД 2 типа. Анализ подгруппы пациентов с СД 2 типа показал, что среднее изменение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем для этой подгруппы составило $-18,2/-8,7$ мм рт. ст. Это снижение было лишь немного меньше, чем для всей исследуемой популяции и было статистически значимым по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Кроме того, 56% пациентов с СД достигли целевого значения САД 130 мм рт. ст., 63% достигли целевого значения ДАД 80 мм рт. ст., а 40% достигли целевого значения САД и ДАД. Анализ данных подгруппы пациентов с МС выявил аналогичное снижение АД по сравнению с общей популяцией исследования (изменение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем $-21,0/-10,4$ мм рт. ст.), и оба были статистически значимыми ($p < 0,001$). В этой подгруппе 73% достигли цели снижения САД, 77% достигли цели снижения ДАД и 61% достигли цели снижения как САД, так и ДАД. Среди пациентов с МС и СД 2 типа 57% достигли цели снижения САД, 59% – цели снижения ДАД и 39% достигли цели снижения как САД, так и ДАД. Таким образом, было обнаружено, что КЛП ирбесартан/гидрохлортиазид достигает целевых показателей САД примерно у трех четвертей пациентов с МС и более чем у половины пациентов с СД 2 типа [26].

Учитывая данные об эффективности комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид, полученные в рандомизированных исследованиях, было проведено многоцентровое проспективное постмаркетинговое исследование длительностью 9 месяцев с участием 14 200 пациентов в возрасте 18 лет и старше с ранее неконтролируемой АГ. В данном исследовании назначение и ирбесартана/гидрохлортиазид вызывало значительное снижение САД/ДАД. К истечению 9-месячного периода монотерапия ирбесартаном привела к снижению САД/ДАД на 26,8/13,3 мм рт. ст. Применение комбинации ирбесартана/гидрохлортиазид снизило САД/ДАД на 27,9/14,2 мм рт. ст. Нормализация АД была достигнута у 66% больных, получавших монотерапию, и у 79% больных, получавших ирбесартан/гидрохлортиазид. Примерно 65% пациентов, включенных в исследование, имели МС. Снижение САД/ДАД, достигнутое при монотерапии и комбинированной терапии в этой подгруппе пациентов, было сходным с таковым для всей исследуемой популяции (монотерапия ирбесартаном,

26,3/13,0 мм рт. ст.; ирбесартан/гидрохлортиазид: 27,5/14,1 мм рт. ст.). Снижение сердечно-сосудистых факторов риска также наблюдалось у пациентов с МС [27].

Оба ЛС, входящих в комбинацию хорошо сочетаются с другими антигипертензивными препаратами. В клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность в отношении влияния на кардиальные маркеры и диастолическую дисфункцию у пациентов с АГ добавления к комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид спиронолактона, фуросемида, амилорида (так называемая последовательная блокада нефрона) [33].

Комбинации различных антигипертензивных ЛС с гидрохлортиазидом широко представлены на фармацевтическом рынке, что требует прояснения вопроса о сопоставимости таких комбинаций по эффективности. Ряд опубликованных результатов клинических исследований позволяет сделать выводы о сопоставимости или преимуществах комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид. Рандомизированное исследование, включавшее 721 пациента с АГ и метаболическим синдромом, показало сопоставимость комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид и зофеноприл/гидрохлортиазид в отношении контроля АД и метаболических эффектов [34]. При изучении комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид по сравнению с комбинацией небиволол/гидрохлортиазид было установлено снижение в одинаковой степени САД и ДАД. В исследовании были обнаружены сходные изменения эндотелиальной функции между группами [35]. Сравнение комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид с комбинацией валсартан/гидрохлортиазид показало хорошую переносимость и сопоставимость параметров безопасности в обеих группах. Было отмечено, что контроля АД удалось добиться у большего числа пациентов с помощью ирбесартана/гидрохлортиазид 150 мг/12,5 мг, чем валсартана/гидрохлортиазид 80 мг/12,5 мг, независимо от возраста и пола [36]. Предметом следующего исследования было изучение распространяется ли более высокая антигипертензивная эффективность монотерапии ирбесартаном по сравнению с монотерапией лозартаном на соответствующие ФКЛС с гидрохлортиазидом у пациентов с легкой и умеренной гипертензией. Было установлено, что обе схемы лечения значительно снижали АД по сравнению с исходным уровнем. Значительная разница была отмечена в скорректированных средних изменениях по сравнению с исходным уровнем 24-часового амбулаторного ДАД при применении ирбесартана/гидрохлортиазид по сравнению с лозартаном/гидрохлортиазидом. Обе схемы хорошо переносились, существенных

различий в профиле нежелательных явлений не наблюдалось. Ирбесартан/гидрохлортиазид 150 мг/12,5 мг приводил к более значительному снижению амбулаторного АД, чем лозартан/гидрохлортиазид 50 мг/12,5 мг [37].

Результаты этих крупных многоцентровых исследований предоставляют доказательства преимуществ комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид в контроле АД как у пациентов с изолированной АГ, так и у пациентов с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, включая СД, МС и ожирение. Снижение цифр АД и достижение целей лечения АГ в дальнейшем реализуются в виде снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф [28]. Анализ данных 29 рандомизированных исследований, включающих 162 341 пациента, показал, что риск серьезных сердечно-сосудистых событий снижается при снижении цифр АД и максимальное снижение риска обеспечивается достижением целевых значений контроля АД.

Хорошо известно, что монотерапия гидрохлортиазидом и ирбесартаном хорошо переносится, а исследования показали, что комбинированное применение ирбесартана и гидрохлортиазид не увеличивает частоту нежелательных явлений. В 8-недельном исследовании, в котором пациенты получали фиксированные комбинации ирбесартана (0; 37,5; 100 или 300 мг) плюс гидрохлортиазид (0; 6,25; 12,5 или 25 мг), не было выявлено существенной разницы в вероятности часто возникающих нежелательных явлений между плацебо, монотерапией ирбесартаном или комбинированной терапией ирбесартан/гидрохлортиазид, при этом не наблюдалось никаких дозозависимых нежелательных явлений [21]. Кроме того, добавление ирбесартана к гидрохлортиазиду снижало риск гипотонии.

У пациентов с тяжелой (ДАД в положении сидя больше или равно 110 мм рт. ст.) [29] или умеренной АГ (САД в положении сидя 160–179 мм рт. ст., ДАД в положении сидя меньше 110 мм рт. ст.) [30] переносимость лечения ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид была сопоставима с монотерапией ирбесартаном. У пациентов с тяжелой АГ во время исследования не было зарегистрировано ни одного обморока, а частота развития гипотонии составляла < 1% [29].

Особенностью ФКЛС, связанной с наличием в составе гидрохлортиазид, является возможность развития немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) при увеличении кумулятивной дозы воздействия этого ЛС (кумулятивно $\geq 50\,000$ мг). В качестве возможного механизма развития немеланомного рака кожи может выступать фотосенсиби-

лизирующее действие гидрохлортиазида. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно проверять состояние кожи на наличие появления поражений и незамедлительно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Пациентам следует рекомендовать возможные профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия использовать адекватную защиту, чтобы свести к минимуму риск развития рака кожи [14].

Таким образом, накопленные данные по безопасности комбинированной терапии с применением комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид показывают, что эта антигипертензивная комбинация БРА/диуретик хорошо переносится пациентами с АГ. Большинство нежелательных явлений имеют легкую или умеренную интенсивность и являются обратимыми. Общая частота всех отдельных нежелательных явлений низкая. Частота нежелательных явлений при применении ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид аналогична таковой при монотерапии ирбесартаном, тогда как по сравнению с монотерапией гидрохлортиазидом ФКЛС переносится лучше. Это отражает тот факт, что гидрохлортиазид дозозависимо снижает уровень калия в сыворотке.

Общими противопоказаниями для применения препарата являются [14]:

- повышенная чувствительность к ирбесартану, гидрохлортиазиду (или другим производным сульфонамидов (гидрохлортиазид – производное сульфонида)) или любому из вспомогательных веществ;
- второй и третий trimestры беременности;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия;
- нарушение функции печени, билиарный цирроз, холестаз;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Фармакологические особенности современных антигипертензивных препаратов позволяют быстро и эффективно снизить АД

с поддержанием долгосрочного клинического действия. Это позволяет предотвращать серьезные сердечно-сосудистые события. Вместе с тем несоблюдение пациентами режима применений и рекомендованных дозировок ЛС часто препятствует достижению оптимального целевого уровня АД. Применение ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид в виде одной формы выпуска дает важное преимущество, заключающееся в уменьшении количества таблеток, принимаемых пациентом, и, следовательно, можно ожидать улучшения приверженности к фармакотерапии по сравнению с использованием БРА и диуретика в виде отдельных таблеток. Преимущества комбинированной терапии в одной таблетке по сравнению с приемом лекарств в виде отдельных таблеток с точки зрения улучшения соблюдения режима лечения были четко продемонстрированы в клинических исследованиях. В ретроспективном исследовании сравнивали приверженность к терапии пациентов, получающих комбинацию эналаприл/гидрохлортиазид в виде одной таблетки или эналаприл с диуретиком в виде отдельных лекарственных препаратов, а также пациентов, получающих комбинацию лизиноприл/гидрохлортиазид или лизиноприл плюс диуретик в виде отдельных таблеток. Через 12 месяцев лечения доля пациентов, продолжающих лечение, была на 18,8% выше в группе ФКЛС лизиноприл/гидрохлортиазид по сравнению с применением отдельных форм лизиноприла и диуретика и на 21,7% выше в группе ФКЛС эналаприл/гидрохлортиазид по сравнению с отдельными формами эналаприла и диуретика ($p < 0,05$) [31]. Еще в одном исследовании изучалась приверженность пациентов к терапии ФКЛС амлодипин/беназеприл по сравнению с применением иАПФ и АК в виде отдельных ЛП [32]. Результаты исследования показали, что доля пациентов, продолжающих получать терапию к 247 дню наблюдения, составила 87,9% для ФКЛС амлодипин/беназеприл по сравнению с 69,2% при назначении отдельных таблеток ($p < 0,0001$).

Таким образом, ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид является эффективным средством контроля АД у пациентов, которые не могут контролировать заболевание с помощью монотерапии. ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид хорошо переносится. Входящие в состав комбинации ЛС хорошо дополняют и балансируют эффекты друг друга. Снижения количества принимаемых таблеток в сутки путем использования ФКЛС повышает приверженность к терапии позволяя ЛС в полной мере реализовать их клинико-фармакологический потенциал. ФКЛС эффективна у пациентов с СД 2 типа, МС и у пожилых пациентов, а также у молодых пациентов,

и ответ одинаков, независимо от возраста и пола. У пациентов с АГ стартовое назначение ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид обеспечивает быстрое и стойкое снижение АД. Использование ФКЛС ирбесартан/гидрохлор-

тиазид в клинической практике позволяет ожидать снижения вероятности развития у пациентов с АГ риска сердечно-сосудистых катастроф, увеличить продолжительность жизни и ее качество.

REFERENCES

1. *Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines* Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Therapists, 2022. 161 p.
2. Mills K., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Rev Nephrol*, 2020, vol. 16(4), pp. 223–237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 2021, vol. 398(10304), pp. 957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, vol. 360(9349), pp. 1903–1913. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
5. Zhou D., Xi B., Zhao M., Wang L., Veeranki S. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III linked mortality study. *Sci Rep*, 2018, vol. 8(1), pp. 9418. doi: 10.1038/s41598-018-27377-2.
6. Wang Y., Alexander G., Stafford R. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*, 2007, vol. 167(2), pp. 141–147. doi: 10.1001/archinte.167.2.141.
7. Cushman W., Ford C., Cutler J., et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*, 2002, vol. 4, pp. 393–404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x.
8. *STEPS: Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus, 2020*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022 License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (in Russian).
9. Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*, 2020, vol. 38(6), pp. 982–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
10. *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults* [electronic resource]. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986> (accessed 24.10.2023).
11. *About the Guidelines for the preclinical and clinical development of combination drugs*: Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission September 2, 2019 No. 25. Moscow. (in Russian).
12. White W. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit*, 2001, vol. 6, pp. 63–72. doi: 10.1097/00126097-200104000-00001.
13. Hansson L. Why don't you do as I tell you? Compliance and antihypertensive regimens. *Int J Clin Pract*, 2002, vol. 56, pp. 191–196.
14. *Irbesartan + hydrochlorothiazide*. General characteristics of the drug. Agreed by the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 26, 2023 No. 110 (in Russian).
15. Bova A. The place of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice. *Medical news*, 2009, vol. 6, pp. 11–15. (in Russian).
16. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, vol. 359, pp. 1004–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08090-X.
17. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a North of Sweden efficacy evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens*, 2003, vol. 21, pp. 1563–1574. doi: 10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76.
18. Chazova I.E., Ratova L.G. *Combination therapy of arterial hypertension*. M.: Media-Medika, 2007, pp. 86–94. (in Russian).
19. Malchikova S.V., Tarlovskaya E.I. Pleiotropic effects of various options for combination therapy for arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2009; 8(2). 33 – 38 p. (in Russian).
20. Bubnova M.G. Pleiotropic activity of antihypertensive drugs in atherothrombogenesis. Nebivolol: empowering and reducing limitations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2008, vol. 7(6), pp. 94–104. (in Russian).
21. Kocher M., Guthrie R., Triscari J., Kassler-Taub K., Reeves R. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 1999, vol. 12(8 Pt 1), pp. 797–805. doi: 10.1016/S0895-7061(99)00053-9.
22. Raskin P., Guthrie R., Flack J., Reeves R., Saini R. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens*, 1999, vol. 13(10), pp. 683–687. doi: 10.1038/sj.jhh.1000888.
23. Howe P., Phillips P., Saini R., Kassler-Taub K. The antihypertensive efficacy of the combination of irbesartan and hydrochlorothiazide assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Irbesartan Multicenter Study Group. *Clin Exp Hypertens*, 1999, vol. 21(8), pp. 1373–96. doi: 10.3109/10641969909070855.
24. Coca A., Calvo C., Sobrino J., Gómez E., López-Paz J., Sierra C., Bragulat E., de la Sierra A. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/ hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther*, 2003, vol. 25(11), pp. 2849–64. doi: 10.1016/S0149-2918(03)80338-7.
25. Neutel J., Saunders E., Bakris G., Cushman W., Ferdinand K., Ofili E., Sowers J., Weber M. INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005, vol. 7(10), pp. 578–586. doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.04720.x.
26. Sowers J., Neutel J., Saunders E., et al. Antihypertensive efficacy of Irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, vol. 8(7), pp. 470–480. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05486.x.
27. Schrader J., Bramlage P., Luders S., Thoenes M., Schirmer A., Paar D. BP goal achievement in patients with uncontrolled hypertension: results of the treat-to-target post-marketing survey with irbesartan. *Clin Drug Investig*, 2007, vol. 27(11), pp. 783–796. doi: 10.2165/00044011-200727110-00005.
28. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, vol. 362(9395), pp. 1527–1535. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14739-3.
29. Neutel J., Franklin S., Oparil S., Bhaumik A., Ptaszynska A., Lapuerta P. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, vol. 8(12), pp. 850–857. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05676.x.
30. Neutel J., Franklin S., Lapuerta P., Bhaumik A., Ptaszynska A. A comparison of the efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy with irbesartan and HCTZ monotherapy in the treatment of moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 2008, vol. 22, pp. 266–274. doi: 10.1038/sj.jhh.1002293.
31. Deziel C. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*, 2000, vol. 9(9 Suppl), pp. 2–6.
32. Gerbino P., Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, vol. 64(12), pp. 1279–1283. doi: 10.2146/ajhp060434.

33. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A., Bobrie G., Boutouyrie P., Azizi M., Hulot J.S. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail*, 2020, vol. 7(5), pp. 2561–2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.
34. Napoli C., Omboni S., Borghi C.; ZAMES (Zofenopril in Advanced MEtabolic Syndrome) Study Group. Fixed-dose combination of zofenopril plus hydrochlorothiazide vs. irbesartan plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients with established metabolic syndrome uncontrolled by previous monotherapy. The ZAMES study (Zofenopril in Advanced MEtabolic Syndrome). *J Hypertens*, 2016, vol. 34(11), pp. 2287–2297. doi: 10.1097/HJH.0000000000001079.
35. Vitale C., Marazzi G., Iellamo F., Spoletini I., Dall'Armi V., Fini M., Volterrani M. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *Int J Cardiol*, 2012, vol. 155(2), pp. 279–284. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.099.
36. Asmar R., Oparil S. Comparison of the antihypertensive efficacy of irbesartan/HCTZ and valsartan/HCTZ combination therapy: impact of age and gender. *Clin Exp Hypertens*, 2010, vol. 32(8), pp. 499–503. doi: 10.3109/10641963.2010.496509.
37. Neutel J.M., Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Int Med Res*, 2005, vol. 33(6), pp. 620–631. doi: 10.1177/147323000503300603.
38. Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. Nephroprotection in a patient with diabetes mellitus and arterial hypertension: focus on irbesartan. *Medical News*, 2020, no. 7(310), pp. 47–52. (in Russian).

Поступила: 01.09.2023

С Новым годом и Рождеством!



DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2033>

TELLURIUM-BASED CHITOSAN HYDROGEL AS AN EFFICIENT NIR-INDUCED ANTIBACTERIAL PLATFORM

Li Leijiao^{1,2}, L. Shestakova³, Jianxun Ding⁴, Tianmeng Sun⁵, Wenliang Li^{1,2}, Yu. Ostrovsky³

Changchun University of Science and Technology, Changchun, P. R. China¹

Zhongshan Institute, Changchun University of Science and Technology, Zhongshan, P. R. China²

Belarusian State Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus³

Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun, P. R. China⁴

Key Laboratory of Organ Regeneration and Transplantation of Ministry of Education, Institute of Immunology, The First Hospital, Jilin University, Changchun, P. R. China⁵
yoryost@yahoo.com, shestakova@hotmail.com

УДК 612.17:615.281:577.1

Key words: tellurium nanoparticles (Te NPs), chitosan hydrogel (CS), antibacterial platform CS/TE.

FOR REFERENCES. Li Leijiao, L. Shestakova, Jianxun Ding, Tianmeng Sun, Wenliang Li, Yu. Ostrovsky. Tellurium-based chitosan hydrogel as an efficient NIR-induced antibacterial platform. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 2033–2040.

A kind of butterfly-shaped tellurium nanoparticles (Te NPs) is prepared in this paper, which have good biocompatibility, their uniform size is about 200 nm, and their photothermal conversion efficiency (η) is as high as 52.9%. Subsequently, a bidirectional freezing method was used to prepare a chitosan hydrogel (CS) with a sponge-like structure, which has excellent porosity and solubility. Its porosity exceeds 75% and can

maintain a moisturizing effect for about 16 hours. Then, the prepared Te NPs were introduced into CS to construct a CS/Te antibacterial platform, which was effective against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Escherichia coli* (*E. coli*). These results suggested that CS/Te antibacterial platform could be a promising NIR light-activated antibacterial candidate material for biomedical applications.

ГИДРОГЕЛЬ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И НАНОЧАСТИЦ ТЕЛЛУРА (CS/ТЕ) – ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ЭФФЕКТИВНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПЛАТФОРМЫ

Ли Лейцзяо^{1,2}, Л. Шестакова³, Цзяньсунь Дин⁴, Тяньмэн Сун⁵, Вэньлян Ли^{1,2}, Ю. Островский³

Чанчуньский университет науки и техники, Чанчунь, КНР¹

Чжуншаньский институт, Чанчуньский университет науки и техники, Чжуншань, КНР²

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь³

Чанчуньский институт прикладной химии Академии наук Китая, Чанчунь, КНР⁴

Лаборатория регенерации и трансплантации органов Министерства образования, Институт иммунологии, Первая больница, Цзилиньский университет, Чанчунь, КНР⁵

Ключевые слова: наночастицы теллура, гидрогель на основе хитозана, антибактериальный материал хитозан/теллур (CS/TE).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Ли Лейцзяо, Л. Шестакова, Цзяньсунь Дин, Тяньмэн Сун, Вэньлян Ли, Ю. Островский. Гидрогель на основе хитозана и наночастиц теллура (CS/TE) – основные характеристики и перспективы применения новой эффективной антибактериальной платформы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2033–2040.

Появление устойчивости к антибиотикам потребовало разработки новых противомикробных методов лечения. Согласно описанным в литературе данным, композиты полимер-металл демонстрируют антибактериальную и антибиопленочную активность против *E. Coli* и *S. Enterica*. Кроме того, наночастицы теллура (Te NPs) обладают значительной активностью по улавливанию свободных радикалов ABTS и DPPH, демонстрируют цитотоксичность в отношении раковых клеток (A549 и PC3) по сравнению с нормальными клетками (клетками NIH3T3).

В этой статье описан процесс получения наночастиц теллура в форме бабочки, которые обладают хорошей биосовместимостью. Их однородный размер составляет около 200 нм, а эффективность их фототермического

преобразования (η) достигает 52,9%. Для получения гидрогеля хитозана (CS / GX) с губчатой структурой, обладающего превосходной пористостью и растворимостью, был использован метод двунаправленного замораживания. Пористость субстрата превышает 75% и может сохранять увлажняющий эффект около 16 часов. Подготовленные наночастицы теллура вводили в гидрогель хитозана для создания антибактериальной платформы CS/Te, которая продемонстрировала эффективность против золотистого стафилококка (*S. Aureus*) и кишечной палочки (*E. Coli*).

Приведенные результаты позволяют предположить, что антибактериальная платформа CS/Te может стать перспективным антибактериальным материалом, для биомедицинских применений.

Skin is considered the most important organ of the human body. It not only provides stimulation and perception, but also promotes material exchange and maintains health [1–3]. However, skin trauma can occur in almost any process, such as accidents, surgical treatments, diseases, etc [4]. At present, about 100 million wounds are treated in China every year, and with the aging of the population, this number is still increasing. In particular, the treatment of bacterial infections in clinical postoperative wounds is still one of the problems that needs to be solved urgently [5–10]. The development of photothermal therapy (PTT) offers exciting possibilities for future advanced antibacterial strategies because of its high precision, controllability, non-invasiveness, and broad-spectrum antibacterial activity [11]. More importantly, PTT could kill bacteria by directly destroying the structure rather than participating in metabolism, and almost does not produce drug resistance [12]. These satisfactory properties suggest that PTT may be an alternative to antibiotics and is expected to become a next-generation antibacterial strategy. In order to protect the wound and accelerate the healing process, various types of wound dressings have been developed, including gauze, cotton wool, plaster, hydrogel, polymer film, etc. [13–17]. Among them, hydrogels are becoming the most competitive candidate materials for the next generation of wound dressings due to their advantages such as high-water content, good biocompatibility, and a 3D porous structure similar to extracellular matrix [18–22]. Usually, the realization of PTT relies on photothermal agents (PTAs), which convert light into heat [23]. In order to avoid the aggregation and potential toxicity of PTAs, they are usually incorporated into suitable carriers, especially in wound treatment applications. Hydrogels with a three-dimensional porous structure can effectively immobilize PTAs to form composite hydrogels, which could be beneficial to promote wound healing [24]. Therefore, we constructed a composite hydrogel antibacterial nanoplateform based on CS and Te NPs, and evaluated the antibacterial activity of the hydrogel.

We first synthesized tellurium nanoparticles (Te NPs) by reference to the preparation

of homologous Te NPs [25]. The specific preparation method is as follows: 0.2 mmol Na_2TeO_3 , 5 mmol KBr, 0.1 g PVP, 0.4 mmol ascorbic acid add to the 50 mL round-bottomed flask and incubate for 3 h at 80 °C. Wash three times with water and ethanol to obtain Te NPs, which are stored in a refrigerator at 4 °C for subsequent use. Figure 1a shows transmission electron microscopy (TEM) images of Te NPs, from which it can be seen that the Te NPs are butterfly shaped and well dispersed with a uniform size of about 200 nm and 60 nm cross-section. Figure 1b shows an X-ray diffraction (XRD) pattern of the Te NPs, matching the standard card PDF#78-2312, indicating good crystallinity and the material's relatively complete morphological structure. The X-ray photon spectra (XPS) of Te NPs show the presence of the element Te, providing evidence that the synthesized nanomaterials are Te NPs (Figure 1c-d). The ultraviolet-visible spectroscopy (UV-vis) spectra of Te NPs at different concentrations are shown in Figure 1d. The water, PBS and LB medium solution of Te NPs remain stable after 7 days (Figure e-j).

The synthesized Te NPs have good NIR absorption and the photothermal effect was evaluated. Aqueous solutions of Te NPs with different concentrations were placed under an NIR light source (808 nm, 2 W cm^{-2}) to observe the temperature rise within 10 min. The Te NPs showed an excellent warming effect and a strong concentration-dependent photothermal effect compared with water (Fig. 2a, c). The UV-vis spectra of Te NPs showed negligible change before and after irradiation (Figure 2b). There was no significant decrease in the warming effect after four cycles, indicating the good photothermal stability of Te NPs (Fig. 2d). The photo-thermal conversion efficiency (η) of Te NPs was 52.9% calculated from Figure 2e-f. These results suggested that the synthesized Te NPs have good photothermal properties [26, 27].

Subsequently, we used the bidirectional freezing method to prepare a CS/Te NPs hydrogel with regular internal pore structure and uniform growth direction [28]. The absorption capacity of this hydrogel is better than that prepared by conventional freezing method. The pore structure is conducive to absorbing exudate from

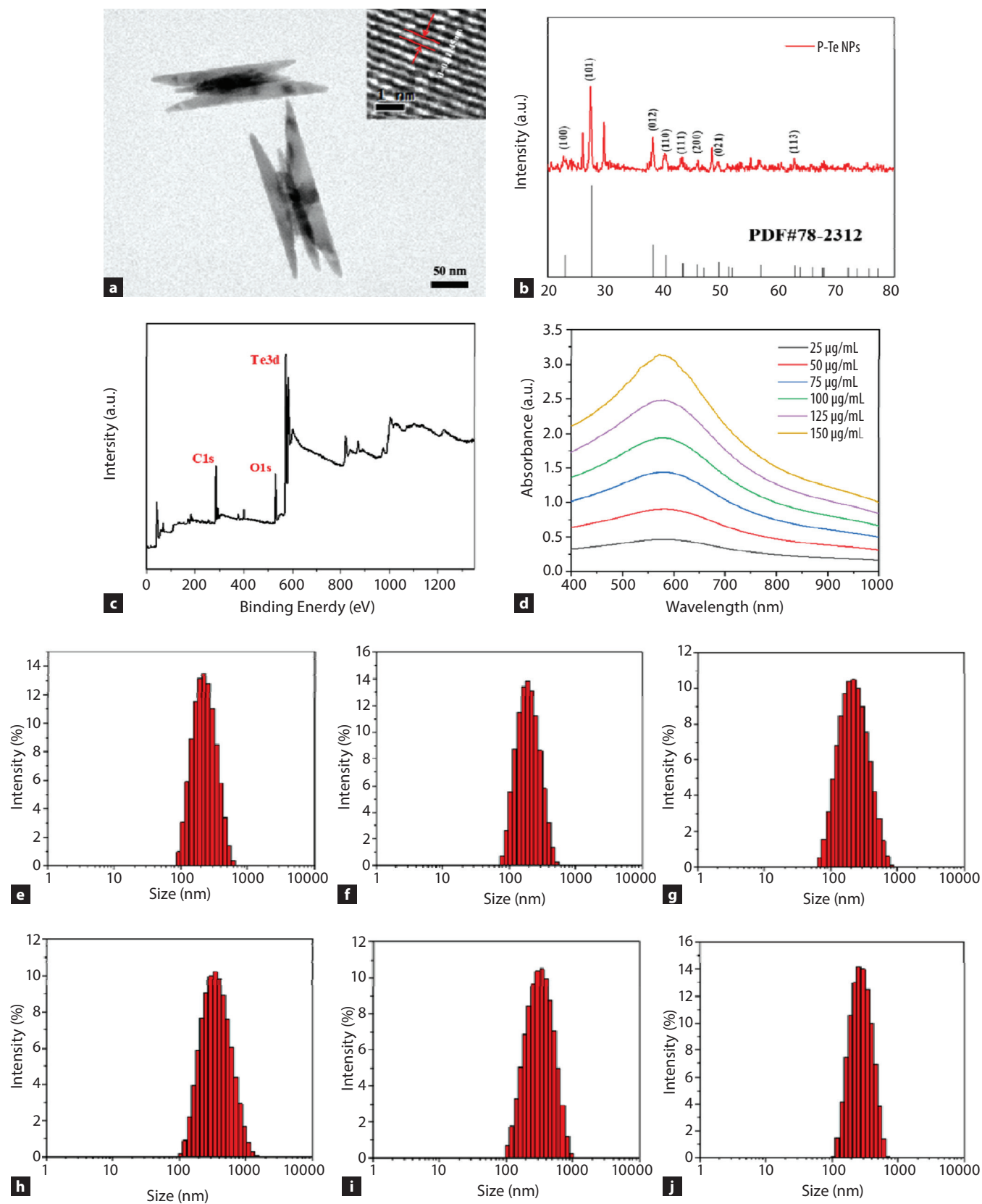


Figure 1. Characterization of Te NPs. (a) TEM and HRTEM images (b) XRD pattern (c) XPS pattern (d) UV-vis spectra of Te NPs at different concentration. (e-j) hydrodynamic diameters of Te NPs deionized water solution for different times, (e-g): 0 days; (h-j): 7 days

Рисунок 1. Характеристика наночастиц теллура. (а) изображения TEM и HRTEM (б) модель XRD (с) модель XPS (д) УФ-спектры наночастиц теллура при различной концентрации (е-ж) гидродинамические диаметры раствора наночастиц теллура в деионизированной воде за разное время, (е-г): 0 дней; (h-j): 7 дней

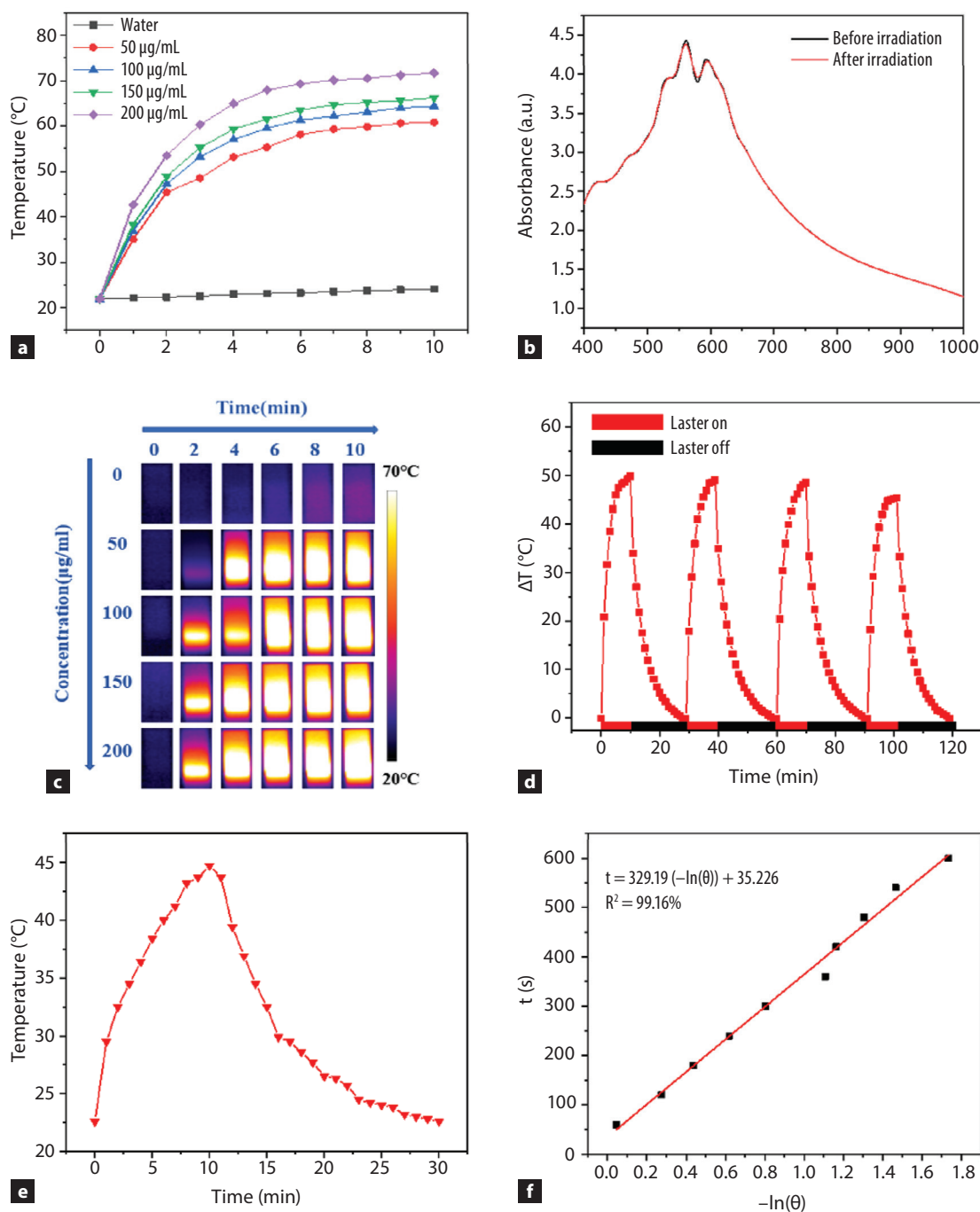
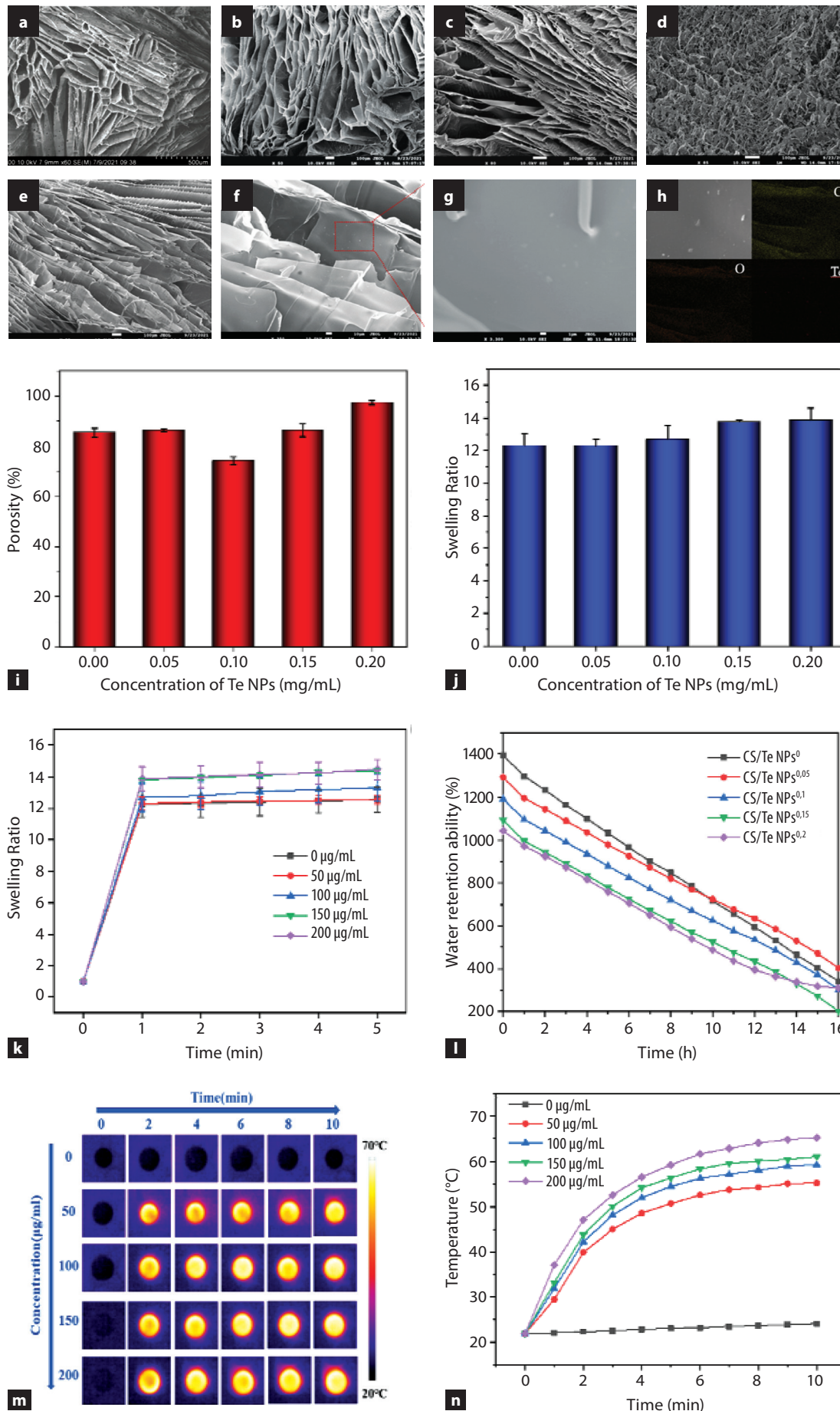


Figure 2. The photothermal heating effect of Te NPs. (a) photothermal heating curves and infrared thermal images under NIR irradiation (808 nm, 1.5 W cm^{-2}). (b) the absorption of Te NPs before and after irradiation. (c) photos of infrared thermography (d) heating and cooling cycles at Te NPs. (e) cooling curve of Te NPs. (f) The plot of cooling time t versus $-\ln(\theta)$

Рисунок 2. Эффект фототермического нагрева наночастиц теллура. (а) кривые фототермического нагрева и тепловые изображения в инфракрасном диапазоне при облучении NIR (808 нм, $1,5 \text{ Вт см}^{-2}$). (б) поглощение наночастиц теллура до и после облучения. (с) фотографии инфракрасной термографии (д) циклы нагрева и охлаждения у наночастиц теллура. (е) кривая охлаждения наночастиц теллура. (ф) График зависимости времени охлаждения t от $-\ln(\theta)$

the wound surface. Figure 3a-e shows the internal structure of CS hydrogel compounded with Te NPs at different concentrations (0.05 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.15 mg/mL, 0.2 mg/mL, CS/Te^x, $x = 0, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2$). Hydrogel is composed of neatly ordered and well-connected pores with a pore diameter of 100~300 µm. Figure 3f

and g were the SEM image of CS/Te^{0.2} hydrogel. It could be seen that Te NPs were well dispersed in the CS hydrogel skeleton. The element mapping in Figure 3h showed the uniform distribution of C, O, and Te in CS/Te^{0.2} hydrogel. Figure 3i showed the porosity of CS/Te NPs hydrogels with five concentrations. Even after adding



Te NPs, all CS/Te NPs hydrogels showed the same porosity (75~97%). The highly porous nature of CS/Te NPs hydrogel helped absorb a large amount of wound exudate from the wound surface. In addition, the porosity was conducive to gas exchange and was beneficial to wound healing. Figure 3j showed the water absorption analysis of CS/Te NPs hydrogel. Its water absorption was 6 times and 3 times that of cotton and gauze commonly used in the market, respectively. After loading Te NPs, the water absorption of CS/Te NPs hydrogel did not decrease. Figure 3k showed the swelling rate diagram of CS/Te hydrogel. The test results showed that the swelling ratios of blank CS hydrogel and CS/Te^{0.2} hydrogel were both in the range of 12 to 14, and their swelling ratios increase over time. It was found that CS/Te hydrogel has a high swelling capacity and could absorb wound permeate for a long time. Compared with

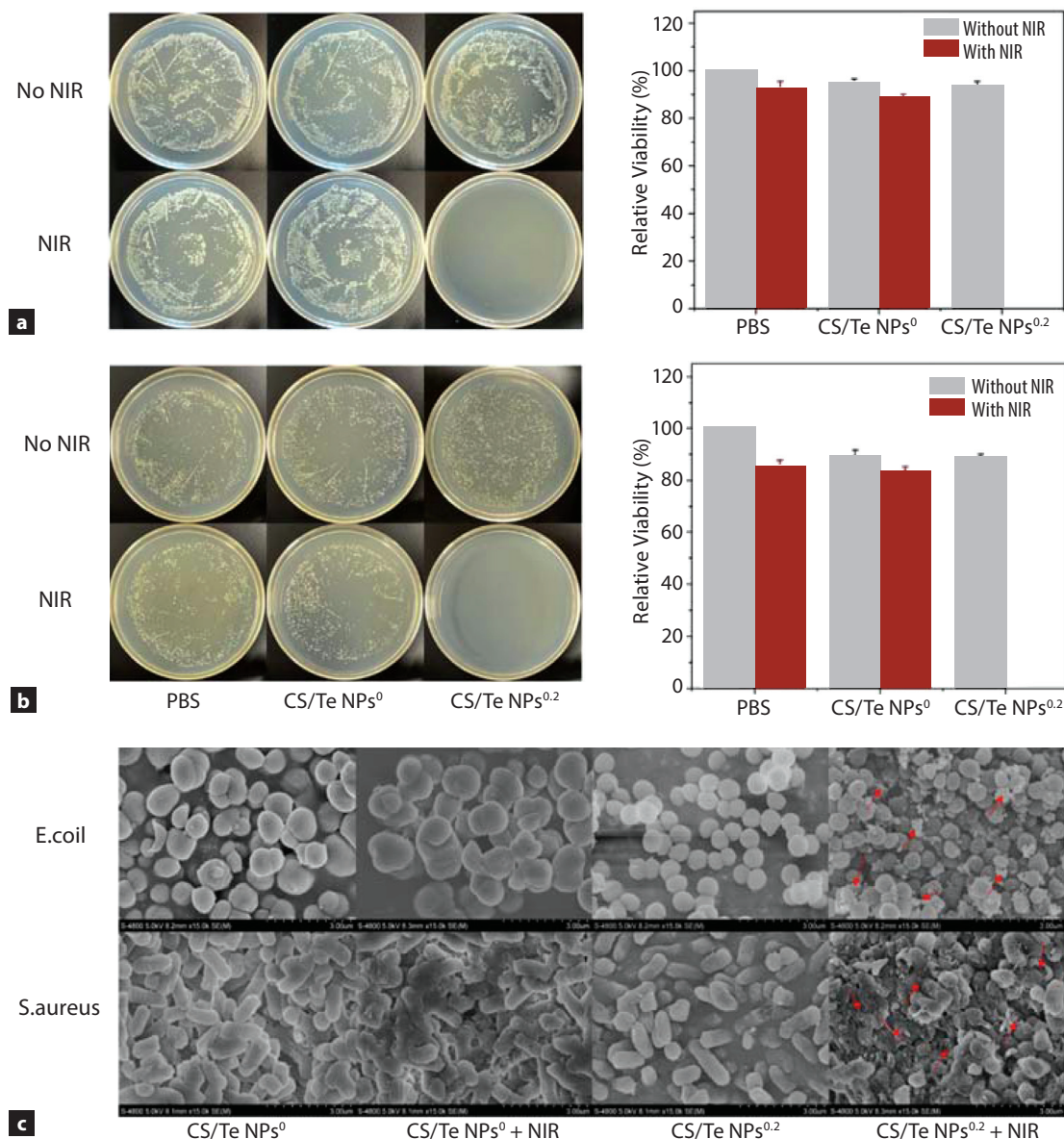
traditional dressings such as cotton and gauze, CS/Te has superior performance. Figure 3m-n showed the change curve of CS/Te hydrogel temperature with 808 nm laser irradiation time. As the Te NPs content increased, the maximum temperature in the core region of CS/Te NPs hydrogel increased significantly. When the concentration of Te NPs was 200 µg/mL, the temperature of the CS/Te 0.2 hydrogel increased to 65.2 °C after irradiation for 10 min.

Finally, we used the plate counting method to explore the *in vitro* antibacterial effect of CS/Te hydrogel on Gram-positive bacteria *Escherichia coli* (E. coli) and Gram-negative bacteria *Staphylococcus aureus* (S. aureus). E. coli and S. aureus were used to evaluate the *in vitro* bactericidal effect of CS/Te hydrogels. First, 500 mL of bacterial suspension and 500 mL of CS/Te hydrogels were mixed. The bacterial suspension was 10⁸ CFU mL⁻¹ (OD600 0.5) and the CS/Te

Figure 4.

In vitro antibacterial activity of CS/Te. (a) E. coli colony photographs and data statistics of PBS, CS/Te NPs⁰ and CS/Te NPs^{0.2} under 808 nm laser irradiation (1.5 W cm⁻², 10 min). (b) S. aureus colony photographs and data statistics were obtained for PBS, CS/Te NPs⁰ and CS/Te NPs^{0.2} under 808 nm laser irradiation (1.5 W cm⁻², 10 min). (c) the SEM pictures of bacteria after different treatments

Рисунок 4. Антибактериальная активность CS/Te *in vitro*. (a) Фотографии колоний E. coli и статистика данных PBS, CS/Te NPs⁰ и CS/Te NPs^{0.2} при облучении лазером с длиной волны 808 нм (1,5 Вт см⁻², 10 мин). (b) Фотографии колоний S. aureus и статистические данные были получены для PBS, CS/Te NPs⁰ и CS/Te NPs^{0.2} при облучении лазером с длиной волны 808 нм (1,5 Вт см⁻², 10 мин). (c) СЭМ-изображения бактерий после различных обработок



hydrogels concentration was 50 mg mL⁻¹. The mixture was incubated at 37 °C for 2 h and irradiated (808 nm 1.5 W cm⁻²) for 10 min. PBS were used as controls. Bacteria treated in different ways grew on solid culture media. The number of colonies that emerged intuitively reflects the antibacterial performance of the CS/Te hydrogel. Figure 4a shows the results of *E. coli* and *Vitis vinifera* under near-infrared laser irradiation (1.5 W/cm², 808 nm), with PBS as the blank control group, CS/Te⁰ hydrogel and CS/Te^{0.2} hydrogel as the treatment groups. The experimental results showed that there was no significant difference between the PBS-treated group and the PBS+NIR-treated group, indicating that the use of NIR laser alone cannot effectively inhibit the growth of bacteria. As shown in Figure 4a, the lethality rates of the CS/Te⁰ hydrogel non-illuminated group and the illuminated group against *E. coli* were 4.9% and 11.2%, respectively. It showed that chitosan possessed inhibitory effects on bacteria. However, the lethality rates of CS/Te^{0.2} hydrogel against *E. coli* in the non-illuminated groups and illuminated groups were 6.3% and 100%, indicating that CS/Te^{0.2} hydrogel have good antibacterial ability. Similarly, the lethality rates of the CS/Te NPs⁰ hydrogel non-illuminated group and the illuminated group against *S. aureus* were 10.7% and 16.3%, respectively. However, the lethality rates of CS/Te^{0.2} hydrogel against *S. aureus* were 6.3% and 100% for without laser group and with laser group, indicating that CS/Te^{0.2} hydrogel have good antibacterial ability. To further investigate the antibacterial mechanism of CS/Te hydrogel, the cell morphology of bacteria after CS/Te treatment was observed by scan-

ning electron microscope (SEM). As can be seen in Figure 4c, the growth status of bacteria in the PBS control group was well maintained, so that the bacterial morphology was uniform and plump, while both bacterial surfaces in the CS/Te^{0.2} + NIR experimental groups showed obvious wrinkling or rupture, so that the cell integrity was significantly impaired. An excellent sterilization effect from the treatment was obtained as expected. It is speculated that the antibacterial mechanism may be that CS/Te hydrogel, which is distributed near the bacterial cell wall and cell membrane, rapidly heats up under irradiation from a near-infrared laser. High temperature could directly damage the bacterial cell wall and membrane system, release the bacterial cytoplasmic matrix, affect its metabolism, and lead to the death of the bacteria.

In summary, the butterfly-shaped Te NPs with a quite high photothermal conversion efficiency of 52.9% were obtained by one-pot method. Then Te NPs were loaded onto CS hydrogel to create a NIR-induced therapeutic antibacterial platform (CS/Te). The CS/Te platform could rapidly kill bacteria including Gram-negative and Gram-positive bacteria under 808 nm NIR irradiation. We hope this work could provide a new material or strategy for the treatment of bacterial infections.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

This work was partially financially supported by the Science and Technology Research Project of Jilin Education Bureau (No. JJKH20230804KJ).

REFERENCES

1. E M Tottoli, R Dorati, I Genta, et al. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration[J]. *Pharmaceutics*, 2020(8): 735.
2. S Kirchner, V Lei, A S MacLeod. The Cutaneous Wound Innate Immunological Microenvironment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8748.
3. Lu Huidan, Tu Chenxi, Zhou Tong, et al. A ROS-scavenging hydrogel loaded with bacterial quorum sensing inhibitor hyperbranched poly-L-lysine promotes the wound scar-free healing of infected skin in vivo[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 436: 135130.
4. M Bulut, A D Kucuk, A Bulut, et al. Evaluation of accidental and intentional pediatric poisoning: Retrospective analysis in an emergency Department of Turkey[J]. *Journal of pediatric nursing care of Children&Families*, 2022, 63: 44–49.
5. Yang Yuxuan, Zhao Xiaodan, Yu Jing, et al. Bioactive skin-mimicking hydrogel band-aids for diabetic wound healing and infectious skin incision treatment[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(11): 3962–3975.
6. Xue Meilang, Zhao Ruilong, et al. Delivery systems of current biologicals for the treatment of chronic cutaneous wounds and severe burns[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 129: 219–241.
7. J Dissemmond, M Romanelli. Inflammatory skin diseases and wounds[J]. *British Journal of Dermatology*, 2022, 187(2): 167–177.
8. S W Gerdin, A Lie, A Asarinoj, et al. Impaired skin barrier and allergic sensitization in early infancy[J]. *Allergy*, 2021, 77(5): 1464–1476.
9. S G Danby, P V Andrew, L J Kay, et al. Enhancement of stratum corneum lipid structure improves skin barrier function and protects against irritation in adults with dry, eczema-prone skin[J]. *British Journal of Dermatology*, 2022, 186(5): 875–886.
10. Zeng Qiankun, Qi Xiaoliang, Shi Guoyue, et al. Wound Dressing: From Nanomaterials to Diagnostic Dressings and Healing Evaluations[J]. *ACS NANO*, 2022, 16(2): 1708–1733.
11. Huo Jingjing, Jia Qingyan, Huang Han, et al. Emerging photothermal-derived multimodal synergistic therapy in combating bacterial infections[J]. *Chemical Society Reviews*, 2021, 50(15): 8762–8789.
12. Xi Dongmei, Xiao Ming, Cao Jianfang, et al. NIR Light-Driving Barrier-Free Group Rotation in Nanoparticles with an 88.3% Photothermal Conversion Efficiency for Photothermal Therapy[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(11): 19078551.
13. A S Montaser, M Rehan, W M El-Senousy, et al. Designing strategy for coating cotton gauze fabrics and its application in wound healing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 244: 116479.
14. A Abedin-Do, Zhang Ze, Y Douville, et al. Electrical stimulation promotes the wound-healing properties of diabetic human skin fibroblasts[J]. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2022, 16(7): 643–652.
15. Xu Xiaowen, V V Jerca, R Hoogenboom. Bioinspired double network hydrogels: From covalent double network hydrogels via hybrid double network hydrogels to physical double network hydrogels[J]. *Materials Horizons*, 2020, 8(4): 1173–1188.
16. Duan Yumeng, Li Kaiyue, Wang Huangwei, et al. Preparation and evaluation of curcumin grafted hyaluronic acid modified pullulan polymers as a functional wound dressing material[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 238: 116195.

17. S Peers, A Montebault, C Ladavière. Chitosan hydrogels for sustained drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 326: 150-163.
18. Liang Limei, Hou Tingting, Ouyang Qianqian, et al. Antimicrobial sodium alginate dressing immobilized with polydopamine-silver composite nanospheres[J]. *Composites Part B Engineering*, 2020, 188(3): 107877.
19. R B Alam, M H Ahmad, M R Islam. Effect of MWCNT nanofiller on the dielectric performance of bio-inspired gelatinbased nanocomposites[J]. *RSC Advances*, 2022, 12(23): 14686-149697.
20. Chen Xiangyan, Li Hongjin, Qiao Xiaoni, et al. Agarose oligosaccharide-silver nanoparticle- antimicrobial peptide-composite for wound dressing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 269: 118258.
21. Zhao Decai, Wei Yanze, Jin Quan, et al. PEG-Functionalized Hollow Multishelled Structures with On-Off Switch and Rate-Regulation for Controllable Antimicrobial Release[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2022, 61(36): 202206807.
22. Yao Xiuxiu, Yang Baochan, Wang Shan, et al. A novel multifunctional FePt/BP nanoplatform for synergistic Photothermal/Photodynamic/Chemodynamic cancer therapies and Photothermal enhanced Immunotherapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(35): 8010-8021.
23. Zheng Bingde, Xiao Meitian. Polysaccharide-based hydrogel with photothermal effect for accelerating wound healing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 299: 1200228.
24. Wang, Jianhao, Chen Xiaoyi, Zhao Yuan, et al. pH-Switchable Antimicrobial Nanofiber Networks of Hydrogel Eradicate Biofilm and Rescue Stalled Healing in Chronic Wounds[J]. *ACS nano*, 2019, 13(10): 11686-11697.
25. Li Jiuxing, Li Yingfu. One-pot high-yield synthesis of Pd nanocubes for Pd-Ir nanocube-based immunoassay of nucleocapsid protein from SARS-CoV-2[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2021, 413(18): 4635-4644.
26. Yuwan Zhu, Mo Deng, Nannan Xu, Yingjun Xie, Xuewen Zhang, A Tumor Microenvironment Responsive Nanotheranostics Agent for Magnetic Resonance Imaging and Synergistic Photodynamic Therapy/Photothermal Therapy of Liver Cancer[J], *Front. Chem.*, 2021, 9: 650899.
27. Xiaojun He, Lixiong Dai, Lisong Ye, Xiaoshuai Sun, Oben Enoch, Rongdang Hu, Xingjie Zan, Feng Lin and Jianliang Shen, A Vehicle-Free Antimicrobial Polymer Hybrid Gold Nanoparticle as Synergistically Therapeutic Platforms for Staphylococcus aureus Infected Wound Healing[J], *Adv. Sci.*, 2022, 9(14): 2105223.
28. Liu Yingnan, Xiao Yaqing, Cao Yuanyuan, et al. Construction of Chitosan-Based Hydrogel Incorporated with Antimonene Nanosheets for Rapid Capture and Elimination of Bacteria[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(35): 2003196.

Поступила: 05.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2041>

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В.Л. Лобашова¹, И.В. Патеюк¹, Ю.В. Дыдышко¹, С.С. Стебунов², А.А. Качан¹,
М.В. Елесина¹, А.Р. Заркуа¹, Н.В. Шпигун¹

Учреждение образование «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь¹

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь²

slavjanochk@yahoo.com

pat-iv@mail.ru

УДК 616.1:616-089-098

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, ожирение, морбидное ожирение, метаболическая хирургия, бариатрия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.Л. Лобашова, И.В. Патеюк, Ю.В. Дыдышко, С.С. Стебунов, А.А. Качан, М.В. Елесина, А.Р. Заркуа, Н.В. Шпигун. Сердечно-сосудистый риск у коморбидных пациентов после метаболической коррекции. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2041–2049.

Кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смертности населения во всем мире, а ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Для большинства пациентов с ожирением изменение образа жизни на длительный период времени представляется трудновыполнимым, особенно у коморбидного пациента. Метаболическая хирургия в настоящее время признана эффективным способом лечения морбидного ожирением, сокращая частоту развития и риск серьезных последствий сопутствующих ожирению заболеваний.

Цель данной статьи состояла в оценке влияния метаболической хирургии на сердечно-сосудистые события и другие ассоциированные состояния у пациентов с ожирением. В работе приведена актуальная информация о современных оперативных вмешательствах (шунтирование, продольная резекция желудка, мини-гастрошунтирование и бандажирование желудка). Представлены данные об эффективности метаболических операций в лечении ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии. Также обсуждается влияние бариатрии на ремиссию сахарного диабета 2 типа.

CARDIOVASCULAR RISK IN COMORBID PATIENTS AFTER METABOLIC SURGERY

V. Labashova¹, I. Pateyuk¹, Y. Dydyshko¹, S. Stebunov², A. Kachan¹, M. Yelesina¹, A. Zarqua¹, N. Shpigun¹

«Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus¹

State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology»²

Key words: cardiovascular risk, obesity, morbid obesity, metabolic surgery, bariatric surgery, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia..

FOR REFERENCES. V. Labashova, I. Pateyuk, Y. Dydyshko, S. Stebunov, A. Kachan, M. Yelesina, A. Zarqua, N. Shpigun. Cardiovascular risk in comorbid patients after metabolic surgery. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 2041–2049.

Cardiovascular pathology is the leading cause of mortality in the world as well as obesity and associated metabolic disorders are one of the main risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. For most obese patients changing lifestyle for a long period of time seems difficult especially in case of comorbidity. Metabolic surgery is currently recognized as an effective way to treat morbid obesity, reducing the incidence and risk of serious consequences of obesity-related diseases. The aim

of this article was to evaluate the effect of metabolic surgery on cardiovascular events and other associated conditions in obese patients. The article provides up-to-date information on modern surgical interventions (gastric bypass, sleeve gastrectomy, mini-gastric bypass and gastric banding). We represent data on the effectiveness of metabolic surgery in obesity, hypertension and dyslipidemia. The effect of bariatric surgery on the remission of type 2 diabetes mellitus is also discussed.

Введение

Число неинфекционных заболеваний (НИЗ) неуклонно растет, как в развивающихся, так и в развитых странах, что является результатом не только увеличения продолжительности жизни населения, но и следствием неправильного питания, малоподвижного образа жизни, урбанизации. Одним из основных факторов риска таких НИЗ, как сердечно-сосудистые, хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД), нарушения опорно-двигательной системы; некоторые онкологические заболевания (рак эндометрия, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, желчного пузыря, почки и толстой кишки) признано наличие избыточной массы тела и ожирения. Во время недавней пандемии коронавируса COVID-19 среди лиц с ожирением было значительно большее число случаев летального исхода и госпитализации в отделение интенсивной терапии [1, 2], что привлекло внимание к вопросу метаболической хирургии [3, 4]. В настоящем обзоре представлена актуальная информация о проводимых в мире метаболических оперативных вмешательствах и данные исследований об их эффективности в лечении ожирения и ассоциированных состояний, в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета.

Обсуждение

Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала ожирение как глобальную неинфекционную эпидемию. За последние четыре десятилетия распространенность ожирения в мире выросла втрое. По данным ВОЗ на 2016 г., более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу тела, свыше 650 миллионов – ожирение (11% мужчин и 15% женщин). Проблема становится все более актуальной и представляет угрозу для жизни людей независимо от их социальной и профессиональной принадлежности, места проживания, возраста и пола. Абдоминальное ожирение является маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска.

Результаты 239 проспективных наблюдений, проведенных на четырех континентах, показали, что риск общей смертности увеличивается у лиц с избыточной массой тела и нарастает с увеличением индекса массы тела (ИМТ) с 1,07 для лиц с ИМТ 25–27,5 кг/м² до 2,76 для лиц с ИМТ ≥ 40 кг/м², при этом риск общей смертности у молодых лиц с избыточной массой тела значительно выше, чем у лиц старших возрастных групп [5].

Полученные по результатам 27-летнего когортного наблюдения данные А.Ю. Ивановой подтверждают влияние избыточной массы тела и ожирения на общую и сердечно-сосудистую смертность: зарегистрировано увеличение риска смертности от всех причин в 1,46 раза, от кардио-васкулярных заболеваний в 2,03 раза, при этом для лиц молодого возраста (20–39 лет) риски ожирения увеличивало риск общей смертности в 1,8 раза, а кардиоваскулярной – в 3,4 раза; худшее прогностическое значение было получено для женщин по сравнению с мужчинами [6]. Высокий риск смерти у молодых связывают с негативным влиянием на гемодинамику и метаболизм, ранним развитием атеросклероза, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и формированием необратимых изменений внутренних органов.

Метаанализ 230 когортных исследований зависимости «доза-эффект» показал, что в исследованиях, включавших участников без рандомизации по фактору курения, наблюдалась U-образная зависимость между ИМТ и уровнем смертности. В исследованиях с короткой продолжительностью наблюдения (< 5 лет или < 10 лет) и у лиц никогда не куривших наблюдалась J-образная зависимость [7].

Результаты клинических исследований свидетельствуют и о тесной взаимосвязи ожирения и сахарного диабета 2 типа. Так, национальное исследование 4648 пациентов в Турции, целью которого было оценить распространенность избыточного веса и ожирения у лиц с сахарным диабетом 2 типа, демонстрируют, что только 10% (468 пациентов) с СД 2 типа имели нормальный ИМТ, в то время как 90% ИМТ соответствующий ожирению и избыточной массе тела (59%, 2741 пациент и 31%, 1439 пациент соответственно) [8].

В тоже время накоплен опыт позволяющий утверждать, что снижение ИМТ позволит существенно снизить риск развития СД и смертности в популяции [9]. Редукция массы тела позволяет уменьшить проявления метаболического синдрома и связанные с ним системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию. В 2021 году эксперты Американской ассоциации сердца разработали документ, посвященный взаимосвязи ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, где обсуждаются вопросы влияния ожирения на диагностику, ведение и исходы пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечной недостаточностью и аритмиями. В одном из разделов научного доклада в контексте снижения кардио-васкулярных рисков обсуждается и метаболическая хирургия. Снижение массы тела с использованием бариатрической хирургии связано с улучшением микроваскулярной

коронарной дисфункции. Проспективные исследования, сравнивающие пациентов, перенесших операцию, с нехирургическими пациентами с ожирением, показали снижение риска ишемической болезни сердца [10].

Бариатрическая хирургия (от др.-греч. βάρος «вес, тяжесть» + ἰατρεία «лечение») является признанным методом лечения ожирения, который обеспечивает значимый вклад в долгосрочную борьбу с избыточной массой тела. Бариатрическая операция – хирургическое вмешательство, выполненное на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела. Метаболическая хирургия является частью хорошо зарекомендовавшей себя стратегии интенсификации лечения сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением [11–14]. Снижение массы тела при данном методе хирургического вмешательства достигается за счет нескольких механизмов:

1) рестриктивный (уменьшение объема желудка посредством хирургических манипуляций и как следствие снижение потребления пищи из-за быстрого насыщения меньшим объемом);

2) мальабсорбтивный компонент (уменьшение площади всасывания за счет шунтирования тонкого кишечника);

3) инкретиновый эффект, который играет одну из основных ролей в коррекции СД 2 типа. При выполнении продольной резекции желудка происходит удаление грелин-продуцирующей зоны, что способствует орексигенному эффекту вмешательства. Недостаточность секреции ГПП-1 ведет к отсроченному инсулиновому ответу и влияет на постпрандиальную гликемию. Шунтирование проксимальных отделов кишечника может компенсировать гуморальные нарушения, налаживая соответствующий инсулиновый ответ. Увеличение концентрации адипонектина и снижение уровней лептина после бариатри-

ческих вмешательств также обеспечивает инкретиновый эффект хирургии [15].

В систематическом обзоре, проведенном О'Брайеном и соавт., включавшем 33 исследования и период наблюдения за пациентами более 10 лет после операции, через 20 лет снижение массы тела составило 30,1 кг (22,2% общей массы тела), процентная доля снижения избытка массы тела (%СИМТ) (показатель, рассчитываемый как исходная масса тела минус текущая масса тела (в кг), разделенный на избыточное количество кг, выраженный в процентах) составил 48,9%. 18 исследований, оценивших роль гастрощунтирования, показали %СИМТ на 56,7%, 17 исследований бандажирования желудка %СИМТ – 45,9%, 9 исследований билиопанкреатического шунтирования %СИМТ – 74,1% и 2 исследования вертикальной резекции желудка %СИМТ – 58,3% [16].

Регистр, опубликованный в 2018 году Международной федерацией по хирургическому лечению ожирения (International Federation for the Surgery of Obesity, IFSO), показывал, что среди проводимых метаболических операций наиболее распространенной является лапароскопическое шунтирование желудка (Gastric Bypass Roux-en-Y) – 72,645 пациентов (38,2%), за которой следовала продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка (Sleeve Gastrectomy) – 87467 пациентов (46,0%), затем мини-гастрощунтирование (OAGB/MGB) 14,516 пациентов (7,6%) и бандажирование желудка 9534 пациентов (5,0%) [17]. Распределение типов и частоты проводимых хирургических вмешательств в зависимости от региона представлено в таблице 1.

Клинический интерес представляет влияние метаболической хирургии на снижение коморбидности. Сравнительное исследование влияния метаболической хирургии на сердечно-сосудистые риски, используя данные

Регион/ Тип вмешательства	Лапароскопическое шунтирование желудка	Мини-гастрощунтирование	Рукавная резекция желудка	Бандажирование желудка	Другое	Всего
Западная Европа	63,395	6468	48,151	7630	4784	130,428
Южная Америка	1087	46	849	2	9	1993
Азия	3235	3711	6440	16	486	13,888
Северная Америка	2017	7	1858	40	1	3923
Восточная Европа	320	433	2734	285	419	4191
Средний Восток	2585	3851	26,983	1561	316	35,296

Таблица 1.
Типы и частота проводимых хирургических вмешательств в зависимости от региона

Region/ Type of intervention	Laparoscopic gastric bypass surgery	Mini gastro-shunting	Sleeve resection of the stomach	Gastric banding	Other	Total
Western Europe	63.395	6468	48.151	7630	4784	130.428
South America	1087	46	849	2	9	1993
Asia	3235	3711	6440	16	486	13.888
North America	2017	7	1858	40	1	3923
Eastern Europe	320	433	2734	285	419	4191
The Middle East	2585	3851	26.983	1561	316	35.296

Table 1.
Types and frequency of surgical interventions depending on the region

Скандинавского регистра хирургии ожирения (SOReg) и Шведского национального регистра пациентов (NPR) для стационарного и амбулаторного лечения, проведено под руководством Erik Stenberg. В анализ включено 11 863 оперированных пациентов с морбидным ожирением и артериальной гипертензией и 26 199 сопоставимых по возрасту, полу из пациентов, получавших консервативную терапию. Основным исходом было серьезное неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (ССС): СССР со смертельным исходом, впервые возникший острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или внезапная кардиальная смерть. Неблагоприятные СССР имели место у 379 прооперированных пациентов (3,2%) и у 1125 человек в контрольной группе (4,5%). После коррективки на продолжительность артериальной гипертензии и сопутствующие заболевания констатировано снижение риска неблагоприятного СССР в группе метаболической хирургии (скорректированное отношение рисков [ОШ] 0,73, 95% ДИ 0,64–0,84, $P < 0,001$). Совокупная и скорректированный риски не-

благоприятных СССР для различных подгрупп пациентов представлены на рисунке 1 [18].

При этом, снижение риска СССР отмечалось как для пациентов с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$), так и для лиц с $\text{ИМТ} < 40 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с контрольной группой (скорректированное ОШ для лиц с $\text{ИМТ} < 40 \text{ кг/м}^2$ составило 0,73; 95% ДИ 0,58–0,92, $p = 0,007$, для лиц с $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ ОШ 0,71; 95% ДИ 0,58–0,85, $p < 0,001$). Группа, подвергшаяся метаболической терапии, имела более низкий риск развития ОКС (скорректированное ОШ 0,52, 95% ДИ 0,41–0,66, $p < 0,001$) и цереброваскулярных событий (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,63–1,01, $p = 0,060$) по сравнению с контрольной группой.

Также важным медико-социальным аспектом является тот факт, что количество лекарственных средств, принимаемых пациентами по поводу ассоциированных с ожирением состояний (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет) снизилось в группе лиц после метаболической хирургии по сравнению с группой контроля. В общей сложности за 4-летний период наблюдения 1571 прооперированный пациент

Рисунок 1.
Кумулятивный риск
неблагоприятных
сердечно-сосудистых
событий для различных
подгрупп пациентов

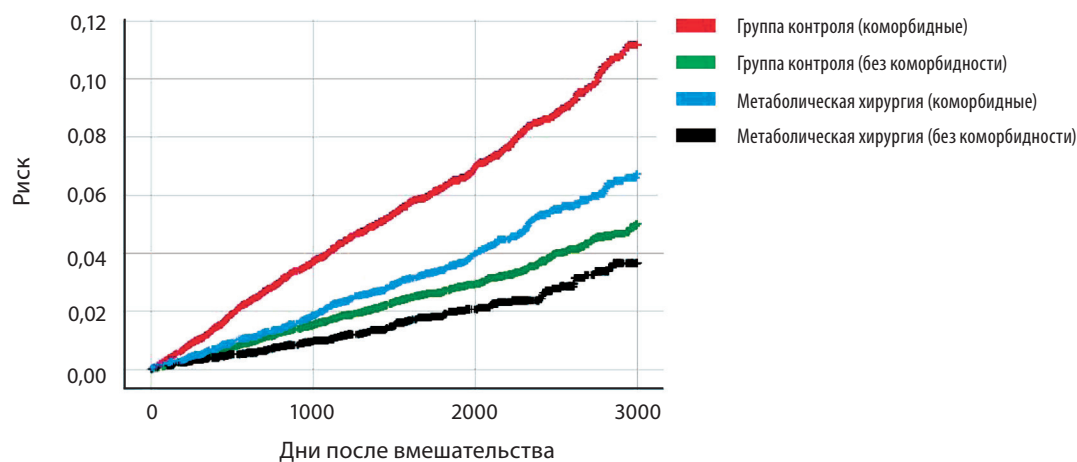
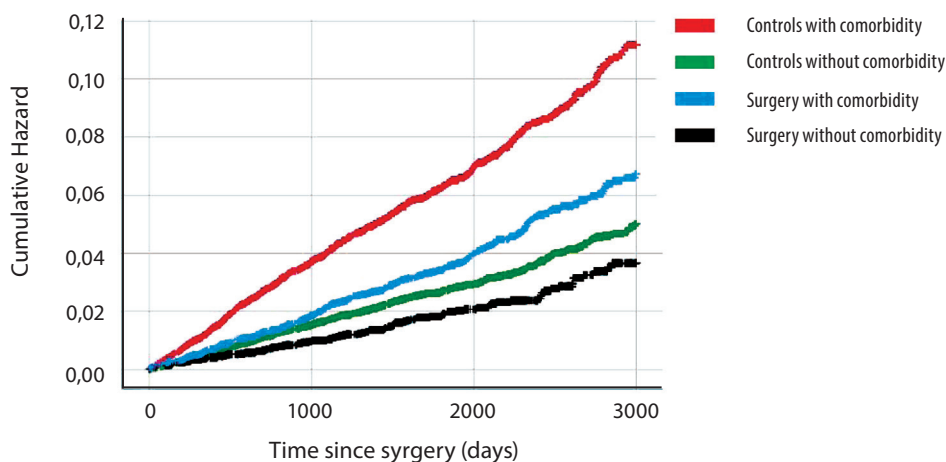


Figure 1.
Cumulative Hazard
cardiovascular diseases
for different group
of patients



прекратил фармакологическое лечение дислипидемии (41,6%) по сравнению с 827 (12,5%) пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Прекращение приема лекарственных средств по поводу сахарного диабета зарегистрировано у 1806 прооперированных пациентов (63,7%) и 77 человек (3,5%) контрольной группы ($p < 0,001$). После метаболической хирургии среднее количество принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов было снижено с 2 ($2,3 \pm 1,18$) до 1 ($1,4 \pm 1,29$) в группе хирургического вмешательства, в то время как в контрольной группе существенных различий не наблюдалось ($1,9 \pm 1,01$ и $2,0 \pm 1,22$ через 4 года соответственно). Графическое изображение представлено на рисунке 2 [18].

Авторы делают выводы, что метаболическая хирургия у пациентов с морбидным ожирением и артериальной гипертензией ассоциирована со снижением риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

Положительные результаты метаболической хирургии на ремиссию СД 2 типа, снижение риска развития осложнений и смертности, продемонстрированы и другими авторами. Клинические данные анализа исходов 2484 пациентов с ожирением и СД 2 типа, перенесших метаболическую операцию в период с 2009 по 2017 год. Национальный бариатрический хирургический регистр Вели-

кобритании свидетельствуют о том, что 67% пациентов больше не нуждались в инсулине через 1 год после операции и эти показатели сохранялись в течение 4 лет. Лапароскопическое шунтирование желудка было связано с более высокой частотой прекращения инсулинотерапии (71,7%), чем рукавная резекция желудка (64,5%) ОШ 0,92, ДИ 0,86–0,99 и регулируемый желудочный бандаж (AGB) (33,6%) ОШ 0,45, ДИ 0,34–0,60; $p < 0,001$) [19].

По данным J. Fink и соавторов у пациентов с ожирением и СД 2 типа частота ремиссии после этих процедур колеблется от 25% до 62% [20]. По данным Keating CL ремиссия СД у пациентов после бариатрической хирургии длилась 11 лет и 4 месяца, по сравнению с 2 годами 1 месяцем у группы контроля на медикаментозном лечении [21].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценил частоту ремиссии диабета в зависимости от типа проведенного оперативного вмешательства на основании. По данным стандартного анализа, лапароскопическое шунтирование желудка на 20% чаще приводило к ремиссии сахарного диабета 2 типа по сравнению с рукавной резекцией желудка. По данным сетевого метаанализа, как лапароскопическое шунтирование желудка, так и мини-гастрошунтирование имели более высокие показатели послеоперационной ремиссии диабета 2 типа ($\tau_2 < 0,001$) [22].

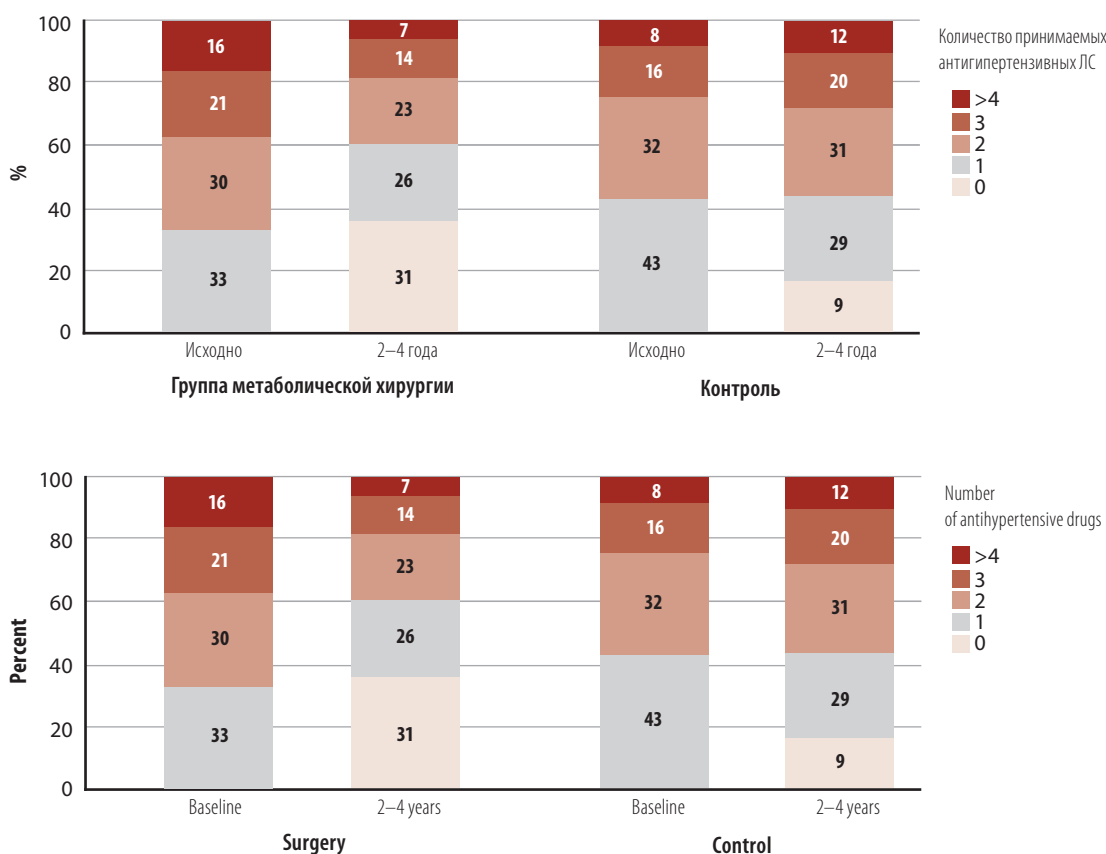


Рисунок 2. Количество принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов в группе хирургического вмешательства и в группе контроля

Figure 2. The number of antihypertensive drugs taken by patients in the surgical intervention group and in the control group

Таблица 2.
Частота ремиссии
сахарного диабета
в зависимости
от метода
метаболической
хирургии

Тип вмешательства	Тип сравниваемого вмешательства	Количество исследований	Стандартный парный метаанализ (RR)*	Вариатбельность	Сетевой метаанализ	Вариатбельность
лапароскопическое шунтирование желудка	Рукавная резекция желудка	11	0.62 (0.29, 0.95)	0.011	0.55 (0.34, 0.90)	0.016
лапароскопическое шунтирование желудка	мини-гастрошунтирование	2	1.05 (0.95, 1.15)	0.411	1.82 (0.70, 4.71)	0.215
Рукавная резекция желудка	мини-гастрошунтирование	2	1.45 (0.90, 2.44)	0.101	3.31 (1.33, 8.23)	0.010

Table 2.
The frequency
of diabetes mellitus
remission depending
on the method
of metabolic surgery

Type of intervention	The type of intervention being compared	Number of studies	Standard paired meta-analysis (RR)*	Variability	Network meta-analysis	Variability
laparoscopic gastric bypass surgery	Sleeve resection of the stomach	11	0.62 (0.29, 0.95)	0.011	0.55 (0.34, 0.90)	0.016
laparoscopic gastric bypass surgery	mini-gastric bypass surgery	2	1.05 (0.95, 1.15)	0.411	1.82 (0.70, 4.71)	0.215
Sleeve resection of the stomach	mini-gastric bypass surgery	2	1.45 (0.90, 2.44)	0.101	3.31 (1.33, 8.23)	0.010

На фоне уменьшения массы тела происходит снижение и сердечно-сосудистого риска у коморбидных пациентов. Так, в ретроспективном анализе, проведено сравнение частоты макрососудистых осложнений среди 20235 пациентов с СД 2 типа и ожирением. Основную группу составило 14 934 пациента, средний ИМТ 44,7 кг/м² (+6,9 кг/м²), группу сравнения 5301 пациент (средний ИМТ 43,8 кг/м² (±6,7 кг/м²). Среди типов операции 76% лапароскопическое шунтирование желудка, 17% рукавная резекция желудка и 7% мини-гастрошунтирование. Проведение хирургического вмешательства было ассоциировано с низкой совокупной частотой макрососудистых событий через 5 лет (2,1% vs 4,3%, ОШ 0,60 (0,42–0,86) и более низкой частотой возникновения ишемической болезни сердца (1,6% vs 2,8%; ОШ 0,64 (0,42–0,99). Частота макрососудистых событий у пациентов после перенесенного хирургического вмешательства составила 106 событий (37 цереброваскулярных, 78 коронарных) и 596 событий (227 цереброваскулярных, 398 коронарных) в группе сравнения [23].

Метаанализ девяти когортных исследований показал, что хирургическое вмешательство уменьшало риск развития микрососудистых (ОШ = 0,37; 95% ДИ = 0,30–0,46) и макрососудистых осложнений (ОШ = 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61), а также смертность среди пациентов с диабетом. (ОР = 0,21; 95% ДИ 0,20–0,21) по сравнению с консервативной терапией [24].

Johnson B.L. и соавт. сравнили пациентов, перенесших метаболическую операцию (n = 2580), с контрольной группой, не подвергшейся хирургии (n = 13 371) по первичным исходам (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от всех причин) и вторичным конечным точкам: микрососудистые осложнения СД (впервые развившаяся слепота, лазерная хирургия сетчатки, нетравматическая ампутация, создание постоянного артерио-

венозного доступа для гемодиализа), а также другие сосудистые события (реваскуляризация сонных артерий, коронарных артерий или нижних конечностей, впервые диагностированная сердечная недостаточность или ИБС), оцениваемых по отдельности и в сочетании. Бариатрическая хирургия была связана с благоприятными нескорректированными оценками 5-летней бессобытийной выживаемости для первичных (95% ± 1% против 81% ± 1%, p < 0,01) и вторичных точек (p < 0,01). Оценки относительного риска показали, что проведение бариатрической хирургии связано со снижением рисков макрососудистых, микрососудистых и других событий: ОШ 0,39(0,29–0,51), ОШ 0,22 (0,09–0,49); ОШ 0,25 (0,19–0,32) соответственно [25].

Описаны результаты влияния метаболической хирургии на риск развития онкологических заболеваний. Данные шведского исследования пациентов с ожирением показали, что в долгосрочной перспективе бариатрическая операция ассоциирована со снижением развития рака эндометрия (ОШ 0,56 (0,35–0,89); p = 0,014) у женщин и всех видов рака (ОШ 0,71 (0,59–0,85); p < 0,001). По прошествии 10 лет и снижении массы тела на 25% отмечалось снижение смертности на 24% у лиц после желудочного шунтирования, при сравнении с контрольной группой [26]. Скорректированный регрессионный анализ J.Fink и соавторов показал, что частота злокачественных новообразований на 33% ниже у лиц, перенесших бариатрическое вмешательство по поводу ожирения, по сравнению с контрольными субъектами с ожирением (нескорректированная заболеваемость 5,6 vs 9,0 случаев на 1000 человеко/лет) [20].

Помимо доказанной эффективности метаболической хирургии в отношении снижения показателей риска развития осложнений и смертности, бариатрическая хирургия является экономически эффективной. В статье журнала Diabetes Care приведена

стоимость бариатрической операции и стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ожирением и СД 2 типа в Австралии. Установлено, что в среднем расходы здравоохранения снижаются на 2,400 AUD и оперативное лечение обходится дешевле государству (98, 900 AUD) по сравнению с теми затратами, которые направляются на медикаментозную терапию (101,400 AUD) [27].

Экономическую эффективность бариатрической хирургии подтвердили и данные регистра Великобритании (22 057 фунтов стерлингов против 26 286 фунтов стерлингов соответственно) [19].

В связи с полученной доказательной базой метаболическая хирургия одобрена как метод лечения ожирения по всему миру. В ноябре 2022 года Американская Ассоциация Метаболической и Бариатрической Хирургии (ASMBS) совместно с Международной Федерацией по хирургическому лечению ожирения (IFSO) выпустили обновленные рекомендации, согласно которым:

1. Метаболическая и бариатрическая хирургия рекомендуется лицам с индексом массы тела 35 кг/м^2 и более, несмотря на наличие, отсутствие или тяжести сопутствующих заболеваний;

2. Метаболическую и бариатрическую хирургию следует рассматривать для лиц с нарушением обмена веществ и ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$;

3. Пороги ИМТ должны быть скорректированы для азиатского населения таким образом, чтобы ИМТ 25 кг/м^2 предполагал кли-

ническое ожирение, а лицам с ИМТ $27,5 \text{ кг/м}^2$ следует предлагать метаболическую и бариатрическую хирургию;

4. констатируя, что долгосрочные результаты последовательно демонстрируют безопасность и эффективность [28].

В то же время не следует забывать о наличии противопоказаний (Таблица 3) и осложнений метода, в связи с чем рекомендовано динамическое наблюдение пациентов после метаболической хирургии.

Так, перестройка работы желудочно-кишечного тракта может приводить к нарушению всасывания кальция и витамина D, в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз и потеря минеральной плотности кости и повышается риск переломов. В 2014 году Karefaylakis C. оценил распространенность дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза спустя 10 лет после гастрощунтирования. Из обследованных 293 пациентов (83% из которых составили женщины в возрасте $49 \pm 9,9$ лет), 65% имели дефицит витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ нмоль/л}$) и 69% – повышение уровня паратгормона [29].

Редкое, но тяжелое нарушение углеводного обмена, возникающее через месяцы или годы после хирургических вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта – постбариатрические гипогликемии, являющиеся результатом гиперсекреции инсулина вследствие гиперплазии β -клеток поджелудочной железы вследствие инсулинорезистентности до операции, ускоренного

Абсолютные	Относительные
➢ обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ➢ онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет ➢ психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы, некоторые виды расстройств личности; злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными средствами) ➢ беременность ➢ необходимость длительного приема нестероидных противовоспалительных средств ➢ заболевания, угрожающие жизни в ближайшее время, тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность, тромбоэмболия и иное)	➢ отсутствие попыток лечения ожирения до хирургической операции ➢ отсутствие мотивации пациента на длительное послеоперационное наблюдение и соблюдение рекомендаций

Absolute	Relative
➢ exacerbation of gastric ulcer and duodenal ulcer ➢ oncological diseases, the duration of remission after treatment is less than 5 years ➢ mental disorders: severe depression, psychosis, some types of personality disorders; abuse of psychoactive substances (alcohol, narcotic drugs and other psychotropic substances) ➢ pregnancy ➢ the need for long – term administration of nonsteroidal anti – inflammatory drugs ➢ life-threatening diseases in the near future, severe irreversible changes on the part of vital organs (chronic heart failure of functional classes III-IV, liver, kidney failure, thromboembolism, etc.)	➢ no attempts to treat obesity before surgery ➢ no motivation of the patient for long – term postoperative follow – up and compliance with recommendations

Таблица 3.
Абсолютные и относительные противопоказания метаболической хирургии

Table 3.
Absolute and relative contraindications of metabolic surgery

пассажа пищи в тонкий кишечник, приводящей к гиперсекреции инкретинов, изменение секреции адипокинов и циркуляции желчных кислот [30].

В 2019 году Brie J.M. представил данные 2-х летнего проспективного исследования 281 пациента после бариатрических операций по поводу морбидного ожирения, которым проводился пероральный глюкозотолерантный тест для диагностики гипогликемии. Из 281 гипогликемия наблюдалась у 72 пациента. Среди них 32,6% перенесли лапароскопическое шунтирование желудка, 22,6% – рукавную гастрэктомию, 2,3% – бандажирование желудка [30].

Описаны обменные нарушения, связанные с дефицитом различных микроэлементов. Анализ 209 пациентов Francesk Mulita, показал достоверно значимый дефицит гемоглобина, ферритина и B12 ($p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,019$ соответственно) через шесть лет после рукавной гастрэктомии [31].

Согласно клиническим протоколам Республики Беларусь план наблюдения после метаболической хирургии включает мониторинг показателей обмена железа, уровня витамина B12 через 3–6 месяцев после оперативного вмешательства и далее ежегодно рекомендован, а через 2 года после хирургического

вмешательства показана оденситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей. Также рекомендован пожизненный прием комплекса витаминов и микроэлементов: кальция 1200–1600 мг/сут., витамина Д 1000–3000 МЕ/сут., витамина В9 (фолиевой кислоты) 800 мкг/сут., витамина В12 не менее 350 мкг/сут., железа не менее 80 мг/сут., тиамина 100 мг/сутки.

Заключение

Таким образом, в настоящее время метаболическая хирургия является одним из действенных способов долгосрочного снижения и удержания массы тела и управления ассоциированными с ожирением состояниями. Результаты клинических исследований свидетельствуют о лучшей ремиссии сахарного диабета, снижении кардиоваскулярных рисков и смертности у коморбидных пациентов. Вместе с тем наличие противопоказаний и возможность послеоперационных осложнений определяют необходимость взвешенного подхода к принятию решений.

Конфликт интересов: коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read J.M., Donnelly F. [et al.] Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, 2020, vol. 369, pp. m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
2. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., Al-Salameh A., Allix I., Amadou C., Arnault G., Baudouin F., Baudouin B., Borot S. [et al.] Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 2020, vol. 63, no. 8, pp. 1500–1515.
3. Rubino F., Cohen R.V., Mingrone G., le Roux C.W., Mechanick J.L., Arterburn D.E., Vidal J., Alberti G., Amiel S.A., Batterham R.L., Bornstein S., Chamseddine G. [et al.] Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 640–648. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30157-1.
4. Hussain A., Mahawar K., El-Hasani S. The impact of COVID-19 pandemic on obesity and bariatric surgery. *Obes Surg*, 2020, vol. 30, no. 8, pp. 3222–3223. doi: 10.1007/s11695-020-04637-7.
5. Angelantonio E.D., Bhupathiraju S.N., Wormser D., Gao P., Kaptoge S., Berrington de Gonzalez A., Cairns B.J., Huxley R. [et al.] The Global BMI Mortality Collaboration (Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents). *Lancet*, 2016, vol. 388, pp. 776–786. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
6. Ivanova A.YU., Dolgalyov I.V. Vliyaniye izbytochnoy massy tela i ozhireniya na smertnost' (po rezul'tatam 27-letnego prospektivnogo issledovaniya) [Impact of overweight and obesity on mortality (according to the results of a 27-year prospective study)]. *Profilakticheskaya medicina*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 34–39. (in Russian).
7. Aune D., Sen A., Prasad M., Norat T., Janszky I., Tonstad S., Romundstad P., Vatten L.J. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*, 2016, vol. 353, pp. i2156.
8. Sonmez A., Yumuk V., Haymana C., Demirci I., Barcin C., Kiyici S., Guldiken S., Öruk G., Ozgen Saydam B. [et al.] Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEM Diabetes Study). *Obes Facts*, 2019, vol. 12, no. 2, pp. 167–178.
9. Field A.E., Manson J.E., Laird N., Williamson D.F., Willett W.C., Colditz G.A. Weight cycling and the risk of developing type 2 diabetes among adult women in the United States. *Obesity research*, 2004, vol. 12, no. 2, pp. 267–274.
10. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J., Lear S.A., Ndumele C.E., Neeland I.J., Sanders P., St-Onge M.P. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2021, vol. 143, no. 21, pp. e984–e1010.
11. Currie A.C., Askari A., Newton R.C., Albon L., Hawkins W., Slater G., Pring C.M. Regional variation in unmet need for metabolic surgery in England: a retrospective, multicohort analysis. *Obes Surg*, 2021, vol. 31, no. 1, pp. 439–444. doi: 10.1007/s11695-020-04874-w.
12. Dixon J.B. Regional differences in the coverage and uptake of bariatric-metabolic surgery: a focus on type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, vol. 12, no. 6, pp. 1171–1177. doi: 10.1016/j.soard.2015.11.027.
13. Welbourn R., Dixon J., Barth J.H., Finer N., Hughes C.A., le Roux C.W., Wass J. NICE-accredited commissioning guidance for weight assessment and management clinics: a model for a specialist multidisciplinary team approach for people with severe obesity. *Obes Surg*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 649–659. doi: 10.1007/s11695-015-2041-8.
14. Welbourn R., Hopkins J., Dixon J.B., Finer N., Hughes C., Viner N., Wass J. Commissioning guidance for weight assessment and management in adults and children with severe complex obesity. *Obes Rev*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 14–27. doi: 10.1111/obr.12601.
15. Kashchenko V.A., Ctrizeleckij V.V., Nejmark A.E. [et al.] *Bariatricheskaya hirurgiya [Bariatric surgery]: ucheb.-metod. posobie*. SPb., 2020, 48 s. : il. (in Russian).
16. O'Brien P.E., Hindle A., Brennan L., Skinner S., Burton P., Smith A., Crosthwaite G., Brown W. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 3–14. doi: 10.1007/s11695-018-3525-0.

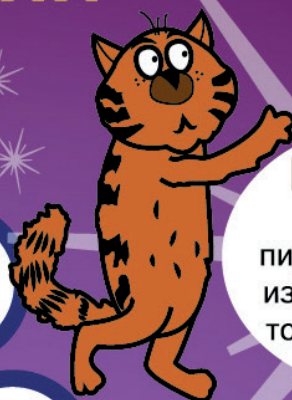
17. Welbourn R., Hollyman M., Kinsman R., Dixon J., Liem R., Ottosson J., Ramos A., Våge V., Al-Sabah S., Brown W., Cohen R., Walton P., Himpens J. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes. Surg.*, 2019, vol. 29, no. 3, pp. 782–795.
18. Stenberg E., Cao Y., Marsk R., Sundbom M., Jernberg T., Näslund E. Association between metabolic surgery and cardiovascular outcome in patients with hypertension: A nationwide matched cohort study. *PLoS Medicine*, 2020, vol. 17, no. 9, pp. e1003307.
19. McGlone E.R., Carey I., Veličković V., Chana P., Mahawar K., Batterham R.L., Hopkins J., Walton P., Kinsman R., Byrne J., Somers S., Kerrigan D., Menon V., Borg C., Ahmed A., Sgromo B., Cheruvu C., Bano G., Leonard C., Thom H., le Roux C.W., Reddy M., Welbourn R., Small P., Khan O.A. Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses. *PLoS Med*, 2020, vol. 17, no. 12, pp. e1003228. doi: 10.1371/journal.pmed.1003228.
20. Fink J., Seifert G., Blüher M., Fichtner-Feigl S., Marjanovic G. Obesity Surgery. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, vol. 119, no. 5, pp. 70–80. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0359.
21. Keating C.L., Dixon J.B., Moodie M.L., Peeters A., Bulfone L., Magliano D.J., O'Brien P.E. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 4, pp. 567–574. doi: 10.2337/dc08-1749. Epub 2009.
22. Currie A.C., Askari A., Fangueiro A., Mahawar K. Network Meta-Analysis of Metabolic Surgery Procedures for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Obes Surg*, 2021, vol. 31, no. 10, pp. 4528–4541.
23. Fisher D.P., Johnson E., Haneuse S., Arterburn D., Coleman K.J., O'Connor P.J., O'Brien R., Bogart A., Theis M.K., Anau J., Schroeder E.B., Sidney S. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 15, pp. 1570–1582. doi: 10.1001/jama.2018.14619.
24. Sheng B., Truong K., Spitler H., Zhang L., Tong X., Chen L. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 2724–2732. doi: 10.1007/s11695-017-2866-4.
25. Johnson B.L., Blackhurst D.W., Latham B.B., Cull D.L., Bour E.S., Oliver T.L., Williams B., Taylor S.M., Scott J.D. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg*, 2013, vol. 216, no. 4, pp. 545–556. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.019.
26. Anveden Å., Taube M., Peltonen M., Jacobson P., Andersson-Assarsson J.C., Sjöholm K., Svensson P.A. Long-term incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects Study. *Gynecologic Oncology*, 2017, vol. 145, no. 2, pp. 224–229.
27. Keating C.L., Dixon J.B., Moodie M.L., Peeters A., Bulfone L., Magliano D.J., O'Brien P.E. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes care*, 2009, vol. 32, no. 4, pp. 567–574.
28. Eisenberg D., Shikora S.A., Aarts E., Aminian A., Angrisani L., Cohen R.V., de Luca M., Faria S.L. [et al.] 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2022, vol. 18, no. 12, pp. 1345–1356.
29. Berkovskaya M.A., Kushkhanashkhova D.A., Sych Yu.P., Fadeev V.V. Sostoyanie fosforno-kal'cievogo obmena u pacientov posle bariatricheskikh operacij i rol' vospolneniya deficita vitamina D v profilaktike i lechenii posleoperacionnykh kostno-metabolicheskikh narushenij [Characteristics of calcium and phosphorous metabolism in patients after bariatric surgery and the role of vitamin d supplementation in the prevention and treatment of postoperative bone and mineral disorders]. *Obesity and metabolism*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 73–81. (in Russian).
30. Kim E.I., Ershova E.V., Mazurina N.V., Komshilova K.A. Postbariatricheskie gipoglikemii: vzglyad endokrinologa [A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist]. *Obesity and metabolism*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 471–483. (in Russian).
31. Mulita F., Lampropoulos C., Kehagias D., Verras G.I., Tchabashvili L., Kaplanis C., Liolis E., Iliopoulos F. [et al.] Long-term nutritional deficiencies following sleeve gastrectomy: a 6-year single-centre retrospective study. *Prz. Menopauzalny*, 2021, vol. 20, no. 4, pp. 170–176.

Посмynуна: 30.08.2023

ПРАВИЛА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПИРОТЕХНИКИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

приобретайте пиротехнические изделия только в специализированных магазинах



ВАЖНО!

Запускать пиротехнические изделия должны только взрослые

требуйте сертификат качества и инструкцию на русском (белорусском) языке



изучите инструкцию перед применением



запускайте пиротехнику на пустыре, вдали от машин и жилых домов



ЗАПРЕЩАЕТСЯ



держат зажженные пиротехнические изделия в руках



направлять пиротехнику в сторону людей



наклоняться над зажженным или несработавшим изделием, пытаться зажечь его повторно



запускать пиротехнику в местах массового скопления людей, при сильном ветре



разрешать использовать пиротехнику детям



использовать пиротехнику в жилых помещениях



носить пиротехнику в карманах



МИНИСТЕРСТВО ПО ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Представленные требования к оформлению научных статей составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (официальная версия размещена на сайте www.ICMJE.org).

I. РЕКОМЕНДАЦИИ АВТОРУ ДО ПОДАЧИ СТАТЬИ

Для рассмотрения могут быть представлены статьи, которые соответствуют следующим критериям:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи;
- статья отвечает основным требованиям для публикации в журнале «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски».

Не принимаются к печати статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований».

Редакция журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» принимает к рассмотрению следующие типы статей: **оригинальные научные публикации, научные обзоры, интересные клинические случаи, лекции.**

При подготовке оригинальных статей и других материалов авторам рекомендуется использовать следующие чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (EQUATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research).

При подготовке статей, отражающих результаты рандомизированных клинических исследований – «CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomizes trial».

При подготовке статей, отражающих результаты неэкспериментальных исследований – «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies».

При подготовке систематических обзоров – «PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)».

При подготовке описания клинических случаев – «The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development».

При подготовке статей, отражающих результаты качественных исследований – «SRQR (Standards for reporting qualitative research)».

При подготовке статей, отражающих результаты прогностических исследований – STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной на рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

II. НАПРАВЛЕНИЕ СТАТЬИ

1. В редакцию по почте направляется один экземпляр рукописи и подписанные сопроводительные документы (направления учреждения с визой руководителя, сопроводительное письмо). Обязательной является отправка электронной версии статьи, графических материалов и цифровых копий (сканов) сопроводительных документов на электронный адрес журнала emcardio@bsmu.by.

2. Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения и визы руководителя (пример оформления направительного письма см. на сайте журнала).

3. При направлении в редакцию журнала рукописи статьи к последней прилагается сопроводительное письмо от авторов, где должны быть отражены следующие моменты (пример оформления сопроводительного письма см. на сайте журнала):

- инициалы и фамилии авторов;
- название статьи;

- информация о том, что статья не была ранее опубликована, а также не представлена другому журналу для рассмотрения и публикации;
- обязательство авторов, что в случае принятия статьи к печати, они предоставят авторское право издателю;
- подтверждение того, что авторы ознакомлены с договором и дают своё согласие подписать указанный договор одному из выбранных из их числа автору;
- заявление об отсутствии финансовых и других конфликтных интересов;
- свидетельство о том, что авторы не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы;
- информация об участии авторов в создании статьи;
- подписи всех авторов.

4. Наряду с вышеперечисленными документами авторы должны предоставить подписанный договор о передаче издателю своих авторских прав (пример оформления договора см. на сайте журнала).

5. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чем информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Материалы для публикации следует направлять по адресу:

220006, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ленинградская, 6, кабинет 2
E-mail: emcardio@bsmu.by
Сайт: <https://emcardio.bsmu.by/>
Тел. для справок: +375 17 363 88 92

III. ТРЕБОВАНИЯ К ФОРМАТИРОВАНИЮ СТАТЬИ

Статья должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии и иметь следующее форматирование:

Ширина поля слева/сверху/снизу/справа – 3 см/2,5 см/2,5 см/1 см.

Шрифт – Times New Roman, кегель – 12.

Межстрочный интервал – 1,5.

Абзацный отступ – 1,25 см.

Цвет шрифта – черный.

Ориентация – книжная.

Расстановка переносов – переносов нет.

Выравнивание – в параметре «по ширине».

Заголовки и подзаголовки начинаются с новой строки и набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Абзацный отступ перед заголовками – 1,25 см. Иного форматирования в тексте статьи не допускается.

IV. СТРУКТУРА СТАТЬИ

Статья должна иметь следующую структуру:

1. индекс по Универсальной десятичной классификации (УДК);
2. инициалы и фамилии авторов;
3. название статьи;
4. полное наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием города и страны (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений);

5. аннотация (авторское резюме) на русском языке (объем должен составлять от 1800 до 2500 знаков с пробелами для оригинальных исследований, не менее 1000 знаков – для обзорных статей и описаний клинических случаев) должна быть кратким резюме большой по объему работы, имеющей научный характер. Может публиковаться самостоятельно, в отрыве от основного текста, следовательно, должна быть понятна без обращения к самой публикации. По структуре целесообразно повторять разделы статьи (для оригинальной научной публикации: цель, методы, результаты и заключение). Текст аннотации должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, лишних вводных слов, общих формулировок. Аннотация не должна содержать ссылок на литературу. Сокращения или условные обозначения, кроме общепринятых, не используются. Результаты работы описываются предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение. Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье;

6. ключевые слова – набор слов, отражающих содержание текста в терминах объекта, научной отрасли и методов исследования. Рекомендуемое количество ключевых слов 5–10;

7. метатекстовые данные (инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное наименование учреждений в которых работают авторы, с указанием города и страны - надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, аннотация, ключевые слова) приводятся на английском языке. Аннотация на английском языке должна быть оригинальной (не являться дословным переводом русскоязычной аннотации). Фамилия, имя отчество автора (авторов) (должны соответствовать паспорту или быть транслитерированы в системе BSI (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>);

8. основной текст статьи. В зависимости от типа рукописи структура полного текста может быть различной. Объем оригинальных исследований и клинических случаев, включая рисунки, таблицы, указатель литературы и резюме не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзоров и лекций – 45 тыс. знаков с пробелами. Сокращения слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ;

8.1 Оригинальные научные публикации

Оригинальные научные публикации содержат результаты оригинальных исследований и должны иметь следующую структуру:

- **введение** (не более 2-х страниц). Должно раскрывать актуальность проблемы, ставшей предметом исследования, включая ее масштаб (распространенность, заболеваемость и др.), опосредованные эффекты (социальные, экономические), а также определить решенные и нерешенные аспекты проблемы с анализом ранее опубликованных данных;
- **цель исследования**;
- **методы** (раздел должен содержать информацию о дизайне исследования, его продолжительности, способе оценки результатов исследования, проверки гипотезы исследования с описанием статистических методов и пакета для обработки результатов);
- **результаты** (подробное изложение содержания и результатов исследования; при необходимости данный раздел может быть разделен на подразделы);
- **обсуждение** (полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения новизны и сопоставлены с известными данными);
- **заключение** (необходимо представить в виде цельного текста);
- **источник финансирования**¹ (необходимо указать источник финансирования проведенной работы);
- **конфликт интересов**² (наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку);
- **выражение благодарности**³.

8.2 Научный обзор

Целью обзорной публикации должно быть обсуждение накопленного материала и представление нового взгляда автора на ранее описанные явления, переосмысление и поиск новых подходов к их трактовке, а не простое перечисление фактов и констатация современного состояния вопроса.

Обязательные части обзорной публикации:

- **введение**;
- **обсуждение** (может быть выделено в самостоятельный раздел или проходить планомерно сквозь весь текст);
- **заключение** (необходимо представить в виде цельного текста);
- **источник финансирования**¹ (необходимо указать источник финансирования проведенной аналитической работы);
- **конфликт интересов**² (наличие конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку);
- **выражение благодарности**³.

9. список использованных источников (для оригинальной статьи – не более 25, для научных обзоров – не более 50 источников соответственно) на русском (белорусском) языке оформляется в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь (ГОСТ 7.1-2003). Цитируемая литература приводится общим списком по мере упоминания, ссылки в тексте даются порядковым номером в квадратных скобках (напр., [1]). Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

10. затем приводится список цитированных источников в романском алфавите (**«References» – по стандарту Harvard (Harvard reference system)**) со следующей структурой: авторы (транслитерация), название статьи в транслитерированном варианте [перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках], название русскоязычного источника (транслитерация) [перевод названия источника на английский язык], выходные данные с обозначениями на английском языке. Транслитерация русскоязычных названий выполняется согласно стандарту BSI (<https://translit.net/ru/bsi>).

Примеры библиографического описания документов для References (по стандарту Harvard (Harvard reference system))

Описание книги:

1. Rips L.J. *Lines of thought: central concepts in cognitive psychology*. Oxford : Oxford Univ. Press, 2011. 441 p.
2. de Benoist B. et al., eds. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.
3. Sorokina T.S. *Istoriya meditsinyi* [History of medicine]. M.: Academia, 2008, 560 p. (in Russian).
4. Izvekov V.I., Serikhin N.A., Abramov A.I. *Proektirovanie turbogeneratorov* [Design of Turbo-generators]. Moscow, MEI Publ., 2005, 440 p. (in Russian).

Описание статьи из журнала

1. George G.W. Vetrovec Hemodynamic Support Devices for Shock and High-Risk PCI: When and Which One. *Curr Cardiol Rep*. 2017, vol. 19 no. 10, pp. 100. doi: 10.1007/s11886-017-0905-3.
2. von Drygalski A., Adamson J.W. Ironing out fatigue. *Blood*, 2011, vol. 118, pp. 3191-3192.
3. Huo T.I., Lin H.C., Lee S.D. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*, 2006, vol. 69, no. 5, pp. 193-198.

¹ – необходимо предоставить информацию на русском (белорусском) и английском языках об источниках спонсорской поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств.

² – **«конфликт интересов»** – это условия, при которых у людей возникают вступающие в конфликт или конкурирующие интересы, способные повлиять на принятие редакторского решения. Конфликты интересов могут быть потенциальными или осознанными, а также реально существующими. На объективность могут повлиять личные, политические, финансовые, научные или религиозные факторы. Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. **Пример формулировки:** «Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов».

³ – в разделе **«Благодарности»** указываются благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами. Участие в работе над статьей подразумевает: рекомендации по совершенствованию исследования, предоставление пространства для исследования, ведомственный контроль, получение финансовой поддержки, одиночные виды анализа, предоставление реагентов/пациентов/животных/прочих материалов для исследования.

4. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A.K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049-1061.

5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017, vol. 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

6. Belov Yu.V., Varaksin V.A. Strukturno-geometricheskie izmeneniya miokarda i osobennosti zentral'noy gemodinamiki pri postinfarktном remodelirovani levoogo zheludochka [Structural and geometric changes in the myocardium and features of central hemodynamics in postinfarction remodeling of the left ventricle]. *Kardiologiya*. 2003, vol. 43, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).

7. Mitkovskaya N.P., Toropilov D.M. Kardiorenal'nyy sindrom pri ostroy ishemicheskoy bolezni serdca [Cardiorenal syndrome in acute coronary heart disease]. *Med. zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).

8. Mitkovskaya N., Rummo O., Grigorenko E. Stratifikaziya riska vnezapnoy serdechnoy smerti u recipientov transplantatov pecheni i pochetki [Stratification of the risk of sudden cardiac death in recipients of liver and kidney transplants]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2014, vol. 3, pp. 27-33. (in Russian).

Описание статьи из сборника

1. Pavlyukovskaya E.G. Primenenie pribora spektrofotometr v stomatologicheskoy praktike [Application of the device spectrophotometer in dental practice]. *Studenty i molodye uchenye belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - meditsinskoy nauke i zdravoochraneniyu Respubliki Belarus: sb. nauch. tr. studentov i molodych uchenych pod red. A. V. Sikorskogo, O. K. Doroninoy*. Minsk: BGMU, 2016, pp. 317-320. (in Russian).

Описание автореферата или диссертации

1. Ponomareva M.N. *Diagnostika i medikamentoznaya korrekziya narusheniy gemodinamiki pri ishemicheskoy neyropatii zritel'nogo nerva u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Diagnosis and drug correction of hemodynamic disorders in ischemic neuropathy of the optic nerve in patients with cardiovascular diseases]: Diss. dokt. med. nauk: 14.01.07. M., 2010, 235 s. (in Russian).

Описание патента

1. Chichkan D.N., Ulaschik V.S., Mitkovskaya N.P., Mucharskaya Yu.A., Kul'chizkiy V.A. *Sposob lecheniya revmatoidnogo artrita* [A method of treating rheumatoid arthritis]. Patent BY no 10617, 2006. (in Russian).

VI. ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Раздел должен содержать следующую информацию об авторах на русском (белорусском) и английском языках:

- фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность;
- полный почтовый адрес учреждения и электронную почту каждого автора, рабочий телефон;
- мобильный телефон (для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью – в журнале не указывается).

Научно-практический журнал «**Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски**» входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (14.00.00). С 2019 года включен в Перечень научных изданий Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований (Распоряжение Минобрнауки России от 19 апреля 2019 г. № 101-п).

VI. ТАБЛИЦЫ

Все таблицы должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать материалам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Таблицы нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если таблица в тексте одна, то она не нумеруется. Названия таблиц и подписи в них, а также примечание должны быть продублированы на английском языке. Заголовок таблицы включает порядковый номер таблицы и ее название. Выравнивается по левому краю: «**Таблица 1. Шкала факторов риска**» – точка после заголовка таблицы не ставится. Англоязычный перевод заголовка таблицы, подписи в таблице и примечание к ней следует располагать сразу под русским (белорусским) вариантом. **Примечание** к таблице оформляется тем же шрифтом и кеглем, как и основной текст (шрифт – Times New Roman, кегель – 12), выравнивается по ширине, располагается под таблицей и должно содержать расшифровку используемых аббревиатур и другую информацию, необходимую для интерпретации представленных в таблице данных.

VII. РИСУНКИ

Каждый рисунок должен сопровождаться нумерованной подписью. **Названия рисунков и диаграмм, подписи в них также должны быть продублированы на английском языке.** Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Рисунки нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если рисунок в тексте один, то он не нумеруется. Подписи рисунка включают порядковый номер рисунка и его название. Выравнивается по центру: «**Рисунок 1. Нормальная электрокардиограмма**» – точка после подписи рисунка не ставится. Англоязычный перевод подписи рисунка и подписи к рисункам следует располагать сразу под русским (белорусским) вариантом. **Примечание** к рисунку оформляется тем же шрифтом и кеглем, как и основной текст (шрифт – Times New Roman, кегель – 12), выравнивается по ширине, располагается под подписью рисунка и должно содержать расшифровку используемых аббревиатур и другую информацию, необходимую для интерпретации представленных на рисунке данных.

Иллюстрации (графики, диаграммы, схемы, чертежи), рисованные средствами MS Office, должны быть контрастными и четкими. Иллюстрации должны быть выполнены в отдельном файле и сохранены как изображение (в формате *.jpeg, *.bmp, *.gif), и затем помещены в файл рукописи как фиксированный рисунок. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо не только вставлять в текст рукописи, но и загружать отдельно в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует соответственно привести подписи рисунка, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

RULES FOR AUTHORS

The presented requirements for scientific articles are based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» of the International Committee of Medical Journal Editors (official version available at www.ICMJE.org)

I. RECOMMENDATIONS TO THE AUTHOR BEFORE SUBMITTING AN ARTICLE

Articles that meet the following criteria may be submitted for consideration:

- the article has not been previously published in another journal;
- the article is not under consideration in another journal;
- all co-authors agree with the publication of the current version of the article;
- the article meets the basic requirements for publication in the journal “Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski” (“Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks”).

The journal “Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski” (“Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks”) accepts the following types of articles: **original articles, reviews, interesting case reports, teaching articles and other.**

Authors are encouraged to use the following checklists and charts developed by international health organizations (EQUATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research) when preparing original articles and other materials: “CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomizes trial”, “The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies”, “PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)”, “The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development”, “SRQR (Standards for reporting qualitative research)”, “STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies”.

Before submitting the article for consideration, make sure that the file(s) contains all the necessary information, the sources of the information in the figures and tables are indicated, all citations are properly formatted.

II. SUBMITTING OF AN ARTICLE

1. One copy of the manuscript and signed accompanying documents (letters from the institution with the head's approval, cover letter) should be sent to the editorial board by mail. It is obligatory to send an electronic version of the article, graphic materials and digital copies (scans) of accompanying documents to the e-mail address of the journal – emcardio@bsmu.by.

2. Articles are accepted by the editorial board with a referral letter having the head's signature of the institution (see the example of the referral letter on the journal's website).

3. While submitting a manuscript to the editorial board of the journal the cover letter from authors must be included, where the following points should be reflected (see the example of a cover letter on the journal's website):

- the initials and last names of the authors;
- the article title;
- information that the article has not been previously published or submitted to another journal for consideration and publication;
- the authors' commitment that if the article is accepted for publication, they will give the copyright to the publisher;
- a statement that there are no financial or other conflict of interest;
- evidence that the authors have not received any form of reward from manufacturing companies, including competitors that could influence the results of the work;
- information about the authors' participation in the creation of the article;
- information about the authors' participation in the creation of the article;
- signatures of all authors.

4. Manuscripts that do not meet the requirements are not accepted by the editorial board and the authors are informed about this decision. Correspondence with authors is carried out only by e-mail.

Materials for publication should be sent to:

The journal “Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski”, ul. Leningradskaya, 6, kabinet 2, Minsk, 220006, Republic of Belarus

E-mail: emcardio@bsmu.by

Website: <https://emcardio.bsmu.by/>

Contact phone number: +375 17 363 88 92

III. REQUIREMENTS FOR THE FORMATTING OF THE ARTICLE

The article must be created using the Microsoft Word text editor of any version and have the following formatting:

Width of the left/upper/bottom/right margin is 3 cm/2.5 cm/2.5 cm/1 cm.

Font – Times New Roman, 12 points.

Line spacing – 1,5.

Paragraph indent – 1.25 cm.

Font color – black.

Orientation – portrait.

Hyphenation – none.

Alignment – justify.

Headings and subheadings are started on a new line and typed in bold with left alignment without dot at the end. 1,25 cm paragraph indentation is left before the headings. Other formatting is not allowed in the text of the article.

IV. STRUCTURE OF THE ARTICLE

The article should have the following structure:

1. the initials and last names of the authors;
2. title of the article;
3. full name of the institutions in which the authors work, indicating the city and country (the superscript arabic numerals are used to mark the correspondence of the institutions);
4. an abstract in English (1800 to 2500 characters with spaces for original articles, at least 1000 characters for reviews and case reports) should be a brief summary of a large scientific work. It can be published independently from the main text, therefore, it should be understandable without reference to the publication itself. In terms of structure, it is advisable to repeat the sections of the article (for an original article: purpose, methods, results, conclusion). The text of the abstract should be concise and clear, free of secondary information, superfluous introductory words, and general formulations. The abstract should not contain references to literature. No abbreviations or acronyms other than the commonly used ones should be used. The results of the work are described very accurately and informative. The abstract should contain main theoretical and experimental results, actual data, the relationships and patterns that have been found. Preference is given to new results and data of long-term significance, important discoveries, conclusions that refute existing theories, as well as data that, in the opinion of the author, are of practical importance. Conclusions may be accompanied by recommendations, assessments, suggestions, hypotheses described in the article;
5. keywords – a set of words that reflect the content of the text in terms of the object, scientific field and research methods. The recommended number of keywords – 5–10;
6. the main text of the article. Depending on the type of manuscript, the structure of the full text may vary. The volume of article including figures, tables, references and abstracts in original articles and case reports should not exceed 30 thousand characters with spaces, in reviews and teaching

articles – 45 thousand characters with spaces. Word abbreviations are not allowed except for common abbreviations of chemical and mathematical quantities, measures, terms. The SI system should be used in the articles;

6.1 Original articles

Original scientific publications contain the results of original research and should have the following structure:

- **introduction** (no more than 2 pages). It should reveal the relevance of the problem that became the subject of the study including its scope (prevalence, morbidity, etc.), mediated effects (social, economic), and identify solved and unsolved aspects of the problem with an analysis of previously published data;
- **purpose of the study**;
- **methods** (the section should contain information about the study design, its term, the way of assessing the results of the study, testing the hypothesis of the study with a description of statistical methods and a package for processing the results);
- **results** (a detailed summary of the content and results of the study; if necessary, this section may be divided into subsections);
- **discussion** (the results should be discussed in regard of novelty and compared with known data);
- **conclusion** (must be presented as a comprehensive text);
- **source of funding¹** (should specify the source of funding for the performed work);
- **conflict of interest²** (the presence of obvious and potential conflicts of interest - conditions and facts that can affect the results of the study or their interpretation);
- **acknowledgement³**.

6.2 Review article

The purpose of a review article is to discuss the accumulated material and present the author's new view of previously described phenomena, rethinking, and searching for new approaches to their interpretation, rather than simply listing the facts and stating the current state of the issue.

Obligatory sections of a review article:

- **introduction**;
- **discussion** (can be isolated in a separate section or run smoothly through the entire text);
- **conclusion** – (must be presented as a comprehensive text);
- **source of funding¹** (should specify the source of funding for the performed work);
- **conflict of interest²** (the presence of obvious and potential conflicts of interest – conditions and facts that can affect the results of the study or their interpretation);
- **acknowledgement³**.

7. references (number of sources should be 25 or less for an original article and 50 or less for reviews) should be compiled according to the Harvard standard (Harvard reference system). Citations in text should be indicated by a number in square brackets (e.g., [1]). References to unpublished works are not allowed. References on sources in Russian should have following structure: authors (transliteration), title of the article in transliterated version [translation of article title into English in square brackets], title of the Russian-language source (transliteration) [translation of source title into English], output data with designations in English. Transliteration of Russian-language titles is performed according to the BSI standard. Examples of formatting of the reference list are listed below.

¹ – you should provide information about the sources of sponsorship in the form of grants, equipment, medicines.

² – “**conflict of interest**” refers to the conditions under which people have conflicting or competing interests that can influence an editorial decision. Conflicts of interest can be potential, perceived, and real. Personal, political, financial, scientific, or religious factors may affect objectivity. The author must notify the editor of a real or potential conflict of interest by including information about the conflict of interest in the appropriate section of the article. If there is no conflict of interest the author must also declare it. **Sample wording:** “The team of authors declares that there is no conflict of interest”.

³ – in the **Acknowledgements** section, acknowledgements are given to people who participated in the work on the article, but who are not the authors. Participation in the work on the article implies: recommendations to improve the research, providing space for research, departmental control, receiving financial support, single types of analysis, providing reagents/patients/animals/other materials for the research.

References to books:

1. Rips L.J. *Lines of thought: central concepts in cognitive psychology*. Oxford: Oxford Univ. Press, 2011. 441 p.
2. de Benoist B. et al., eds. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.
3. Sorokina T.S. *Istoriya meditsiny* [History of medicine]. M.: Academia, 2008, 560 p. (in Russian).
4. Izvekov V.I., Serikhin N.A., Abramov A.I. *Proektirovanie turbogenerátorov* [Design of Turbo-generators]. Moscow, MEI Publ., 2005, 440 p. (in Russian).

References to journal articles:

1. George G.W. Vetrovec Hemodynamic Support Devices for Shock and High-Risk PCI: When and Which One. *Curr Cardiol Rep*. 2017, vol. 19 no.10, pp. 100. doi: 10.1007/s11886-017-0905-3.
2. von Drygalski A., Adamson J.W. Ironing out fatigue. *Blood*, 2011, vol. 118, pp. 3191-3192.
3. Huo T.I., Lin H.C., Lee S.D. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*, 2006, vol. 69, no. 5, pp. 193-198.
4. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A.K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049-1061.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017, vol. 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Belov Yu.V., Varaksin V.A. Strukturno-geometricheskie izmeneniya miokarda i osobennosti zentral'noy gemodinamiki pri postinfarktnom remodelirovanii levogo zheludochka [Structural and geometric changes in the myocardium and features of central hemodynamics in postinfarction remodeling of the left ventricle]. *Kardiologiya*. 2003, vol. 43, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).
7. Mit'kovskaya N.P., Toropilov D.M. Kardiorenal'nyy sindrom pri ostroy ishemichekskoy bolezni serdca [Cardiorenal syndrome in acute coronary heart disease]. *Med. zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).
8. Mitkovskaya N., Rummo O., Grigorenko E. Stratifikatsiya riska vnezapnoy serdechnoy smerti u rezipientov transplantatov pecheni i pochk [Stratification of the risk of sudden cardiac death in recipients of liver and kidney transplants]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2014, vol. 3, pp. 27-33. (in Russian).

References to articles from collection of articles:

1. Pavlyukovskaya E.G. Primenenie pribora spektrofotometr v stomatologicheskoy praktike [Application of the device spectrophotometer in dental practice]. *Studenty i molodye uchenye belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - meditsinskoy nauke i zdoravoochraneniyu Respubliki Belarus*: sb. nauch. tr. studentov i molodykh uchenykh pod red. A. V. Sikorskogo, O. K. Doroninoy. Minsk: BGMU, 2016, pp. 317-320. (in Russian).

Reference to a thesis or dissertation

1. Ponomareva M.N. *Diagnostika i medikamentoznaya korrektsiya narusheniya gemodinamiki pri ishemichekskoy neyropatii zritel'nogo nerva u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Diagnosis and drug correction of hemodynamic disorders in ischemic neuropathy of the optic nerve in patients with cardiovascular diseases]: Diss. dokt. med. nauk: 14.01.07. M., 2010, 235 s. (in Russian).

Reference to patents

1. Chichkin D.N., Ulaschik V.S., Mit'kovskaya N.P., Mucharskaya Yu.A., Kul'chizkiy V.A. *Sposob lecheniya revmatoidnogo artrita* [A method of treating rheumatoid arthritis]. Patent BY no 10617, 2006. (in Russian).

V. INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

The section is provided at the end of the article and should contain the following information:

- full name, academic title, degree, position, place of employment;
- working address, and contacts (e-mail, phone numbers, ORCID).

VI. GUIDELINES ON FORMATTING TABLES

All tables should have a numbered header and clearly marked columns that are easy to read and understand. Table data should correspond to the data in the text but should not duplicate the information presented in it. References to tables in the text are obligatory.

Tables are numbered by arabic numerals in the order of the text. If there is only one table in the text then it is not numbered. The title of the table includes the table number and its name. **Alignment of the title – “Left Align”**. Title formatting example: **“Table 1. Scale of risk factors”** – no dot after the title is required.

Notes to the table are in the same font style and size as the main text (Times New Roman, 12 points), **Alignment – “Justify”**. Note is placed under the table and must contain the explanation of used abbreviations and other information which is necessary for the interpretation of the data presented in the table.

VII. GUIDELINES ON FORMATTING FIGURES

Each figure must be accompanied by a numbered title. References to figures in the text are mandatory.

Figures are numbered by arabic numerals in the order of the text. If there is only one figure in the text then it is not numbered. The title includes the number and the name of the figure. **Alignment of the title – “Center Align”**. Title formatting example: **“Figure 1. Normal electrocardiogram”** – no dot after the figure title is required. A note to the figure should be in the same font style and size as the main text (Times New Roman, 12 points), **Alignment – “Justify”**, placed under the figure title and must contain the explanation of used abbreviations and other information which is necessary for the interpretation of the data presented in the figures.

Illustrations (graphs, diagrams, schemes, drawings) drawn with MS Office tools should be contrast and clear. Illustrations should be made in a separate file and saved as an image (in *.jpeg, *.bmp, *.gif format), and then placed in the manuscript file as a fixed figure. It is unacceptable to put any elements (arrows, captions) over the figure inserted in the manuscript file by means of MS WORD due to the great risk of their loss at the stages of editing and layout.

Photographs, screenshots, and other non-drawn illustrations should not only be inserted in the text of the manuscript but also uploaded separately as *.jpeg, *.bmp, *.gif files (*.doc and *.docx - in case additional marks are put on the image). The resolution of the image should be >300 dpi. The image files should be given a name corresponding to the number of the figure in the text.