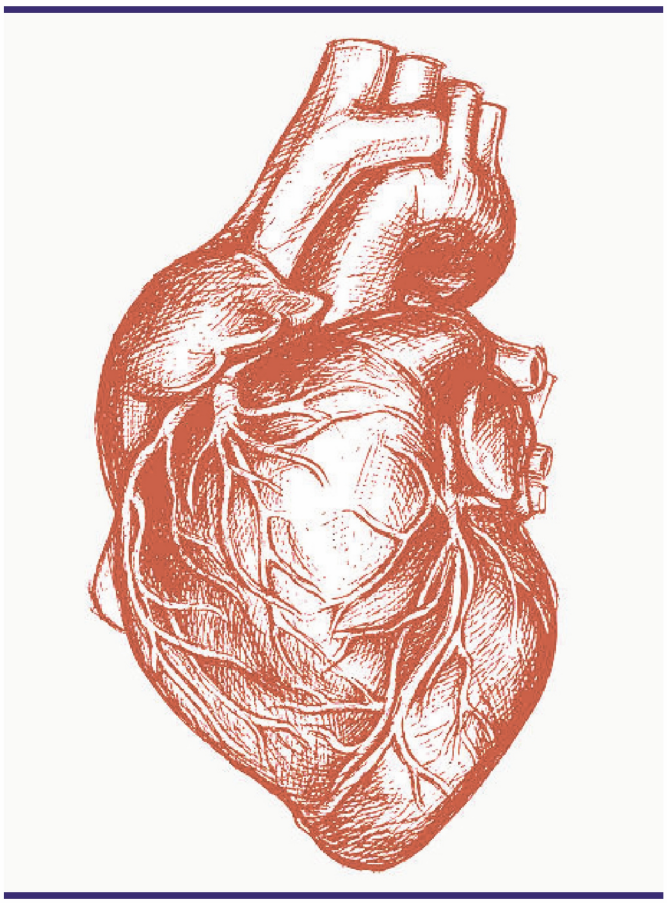
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIV • 6S/2025

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал

6S/2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

чл.-корр. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

академик РАН Б. Г. Алекян (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)

академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)

д-р биол. наук Ю.Б. Басок (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Москва, РФ)

академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)

д-р мед. наук Т. Н. Брескина (Москва, РФ)

академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)

д-р мед. наук Е. А. Воронина (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)

д-р мед. наук, проф. РАН О. В. Груздева (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)

д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук А. Н. Ильницкий (Москва, РФ)

академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)

чл.-корр. РАН М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)

д-р мед. наук А. В. Концевая (Москва, РФ)

д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)

д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)

д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук А. Г. Кутихин (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук О. В. Кущ (Кемерово, РФ)

чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)

чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)

д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)

д-р биол. наук Е.А. Немец (Москва, РФ)

академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)

д-р мед. наук, профессор К. И. Прощаев (Москва, РФ)

академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)

чл.-корр. РАН А. Б. Салмина (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)

д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)

академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)

чл.-корр. РАН А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)

д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)

д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)

д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)

академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)

д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

кан. биол. наук А. Е. Южалин (Сочи, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)

д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)

проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)

д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)

д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)

д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)

д-р мед. наук, проф. Г. Виджейрагхаван (Тируванантапурам, Индия)

д-р мед. наук Е. Л. Калмыков (Бранденбург, Германия)

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г., ЭЛ № ФС77-75552 от 12 апреля 2019 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 3.1.18. Внутренние болезни, 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, 3.3.3. Патологическая физиология. Индексируется в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines

Информация о подписке: https://www.nii-kpssz.com/jour/index. Подписка по каталогу «Урал-пресс»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: шесть раз в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (https://www.nii-kpssz.com/jour/index).

Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Peer-reviewed journal
6S/2025

EDITOR-IN-CHIEF
RAS academician O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS
PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)
RAS cor. member E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR
PhD, RAS Prof. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)
PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)
RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)
PhD Yu. B. Basok (Moscow, RF)
PhD, Prof. S. A. Berns (Moscow, RF)
RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)
PhD T. N. Breskina (Moscow, RF)
RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)
RAS cor. member A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)
PhD, Prof. S. P. Chumakova (Tomsk, RF)
PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)
PhD, Prof. A. N. Ilnickij (Moscow, RF)
PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)
PhD, Prof. A. I. Grican (Krasnoyarsk, RF)
PhD, RAS Prof. O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)
PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)
RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)
RAS cor. member M. Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)
PhD A. V. Koncevaya (Moscow, RF)
PhD O. V. Korpacheva (Omsk, RF)
PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)
PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)
PhD O. V. Kushch (Kemerovo, RF)
PhD A.G. Kutikhin (Kemerovo, RF)
RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)
RAS cor. member V. V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)
PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)
PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. L. N. Maslov (Tomsk, RF)
PhD E. A. Nemets (Moscow, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
PhD, Prof. K. I. Proshchaev (Moscow, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
RAS cor. member A. B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (Tomsk, RF)
RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)
PhD D. L. Shukevich (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)
PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)
RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)
PhD E. A. Voronina (Kemerovo, RF)
DPhil A.E. Yuzhalin (Sochi, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD E. L. Kalmykov (Brandenburg, Germany)
PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)
MD, J. A. Reiss (Washington, USA)
Prof. A. M. Seifalian (London, UK)
PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)
PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)
PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor; PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015, EL № FC77-75552 issued of April 12, 2019).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, ”, 6, Academician Barbarash blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 3.1.20 Cardiology, 3.1.15 Cardiovascular Surgery, 3.1.18 Internal diseases, 3.2.3. Public health, organization and sociology of healthcare, 3.3.3. Pathological Physiology. Indexed in the international bibliographic and abstract database Scopus.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal’s official web-site (https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines

For subscription: https://www.nii-kpssz.com/jour/index. The subscription index in the catalog «Ural-press» – 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author’s manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisments.

Published: 6 issues per year. The schedule is presented in the web-site (https://www.nii-kpssz.com/jour/index)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
И.Н. Ляпина, Ю.А. Аргунова, Е.В. Дрень, Ю.А. Дылева, С.Б. Тен, Т.Н. Зверева, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш Анализ отдаленной эффективности и безопасности ранней стационарной и амбулаторной дистанционной программы физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца	**6**	**I.N. Lyapina, Yu.A. Argunova, E.V. Dren', Yu.A. Duleva, S.B. Ten, T.N. Zvereva, O.L. Barbarash** Analysis of the long-term efficacy and safety of an early inpatient and outpatient distance physical rehabilitation program for patients after surgical correction of acquired valvular heart disease
М.Н. Синькова, Е.В. Горбунова, Е.А. Закутная, А.Н. Алтымышева, С.А. Макаров, О.Л. Барбараш Эффективность телефонного мониторинга средним медицинским персоналом пациентов с хронической сердечной недостаточностью	**21**	**M.N. Sinkova, E.V. Gorbunova, E.A. Zakutnaya, A.N. Altymysheva, S.A. Makarov, O.L. Barbarash** Effectiveness of telephone monitoring of patients with chronic heart failure by nurses
К.Е. Кривошапова, Е.Д. Баздырев, О.Л. Барбараш Динамика показателей старческой астении у пациентов после проведения прямой реваскуляризации миокарда	**31**	**K.E. Krivoshapova, E.D. Bazdyrev, O.L. Barbarash** Changes in indicators of frailty in patients after direct myocardial revascularization
Н.Б. Лебедева, В.Е. Резникова, Р.И. Сайфиева, А.Ю. Сахарчук, С.А. Макаров, О.Л. Барбараш Прогностическая значимость телефонного мониторинга, основанного на оценке риска острой декомпенсации сердечной недостаточности, у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка	**40**	**N.B. Lebedeva, V.E. Reznikova, R.I. Saifieva, A.Yu. Sakharchuk, S.A. Makarov, O.L. Barbarash** Prognostic value of telephone monitoring based on risk assessment of acute heart failure decompensation in patients with low left ventricular ejection fraction
Н.С. Гомозова, А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, О.Г. Архипов Показатели эхокардиографии у представителей урбанизированной этнической группы шорцев с артериальной гипертензией	**48**	**N.S. Gomozova, A.N. Sumin, A.V. Shcheglova, O.G. Arkhipov** Echocardiography indices in urbanized Shor ethnic group representatives with arterial hypertension
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, Д.П. Голубовская, Я.И. Брюханов, Д.Н. Федорова, М.И. Аньчкова, Т.Б. Печерина Фенотип мышечного статуса у больных в листе ожидания трансплантации сердца	**60**	**A.N. Sumin, A.V. Shcheglova, D.P. Golubovskaya, Ya.I. Bryukhanov, D.N. Fedorova, M.I. Anchkova, T.B. Pecherina** Muscle status phenotype in patients on the waiting list for cardiac transplantation
КАРДИОЛОГИЯ / ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ CARDIOLOGY / GERONTOLOGY AND GERIATRICS		
К.Е. Кривошапова, А.Г. Неешпапа, Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш Ассоциация старческой астении с витамином D у пациентов с ишемической болезнью сердца	**72**	**K.E. Krivoshapova, A.G. Neeshpapa, D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash** Association between frailty and vitamin d levels in patients with coronary artery disease
Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, Д.А. Цыганков, С.В. Мирошниченко, А.Г. Неешпапа, В.Н. Каретникова, К.Е. Кривошапова, Е.А. Воронина, О.Л. Барбараш Варианты нарушений костно-мышечного и жирового статуса у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла	**83**	**D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev, D.A. Tsygankov, S.V. Miroshnichenko, A.G. Neeshpapa, V.N. Karetnikova, K.E. Krivoshapova, E.A. Voronina, O.L. Barbarash** Various body composition disorders in elderly patients with atherosclerosis of vascular beds
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.И. Данилович, А.В. Миронов, Р.С. Тарасов Гибридная реваскуляризация посредством каротидной эндартерэктомии и чрескожного коронарного вмешательства: тринадцатилетний путь становления технологии	**94**	**A.I. Danilovich, A.V. Mironov,, R.S. Tarasov** Hybrid revascularization by means of carotid endarterectomy and percutaneous coronary intervention: thirteen-year path of technology development
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
А.В. Синицкая, Е.А. Репкин, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, А.А. Клюева, М.А. Асанов, А.Н. Стасев, А.В. Сотников, М.Ю. Синицкий Протеомный профиль нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с ревматической болезнью сердца	**104**	**A.V. Sinitskaya, E.A. Repkin, M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova, A.O. Poddubnyak, A.A. Klyueva, M.A. Asanov, A.N. Stasev, A.V. Sotnikov, M.Y. Sinitskiy** Proteomic profiling of native heart valves explanted in rheumatic heart disease patients
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / INTENSIVE CARE		
Д.Г. Балахнин, А.А. Ивкин, П.В. Стрелец, Е.В. Григорьев Измерение напряжения кислорода в моче как ранняя диагностическая опция при остром повреждении почек, ассоциированном с кардиохирургией у детей	**115**	**D.G. Balakhnin, A.A. Ivkin, P.V. Strelets, E.V. Grigoriev** Urine oxygen tension measurement as an early diagnostic tool in children with cardiac surgery associated acute kidney injury
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE		
А.А. Ивкин, Е.Д. Хилажева, А.И. Мосягина, А.А. Михайлова Исследование влияния кетамина на клеточную модель нейроваскулярной единицы и его нейропротекторной роли у детей при кардиохирургических операциях	**126**	**A.A. Ivkin, E.D. Khilazheva, A.I. Mosyagina, A.A. Mikhailova** Investigation of ketamine effects on a cellular model of the neurovascular unit and its neuroprotective role in children undergoing cardiac surgery
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, П.С. Онищенко, В.А. Кошелев, Т.Н. Акентьева Поверхностная модификация биодеградируемых противоспаечных мембран поливиниловым спиртом с целью улучшения биосовместимости	**136**	**Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, P.S. Onishchenko, V.A. Koshelev, T.N.Akentyeva** Surface modification of biodegradable anti-adhesive membranes with polyvinyl alcohol to improve biocompatibility

Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, Е.А. Торгунакова, Т.В. Глушкова, В.А. Кошелев, К.Ю. Клышников, Л.В. Антонова
Исследование структурных и прочностных характеристик полимерных сосудистых протезов
147
E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, E.A. Torgunakova, T.V. Glushkova, V.A. Koshelev, K.Yu. Klyshnikov, L.V. Antonova
Investigation of structural and strength characteristics of polymeric vascular prostheses

М.С. Коломеец, М.Ю. Ханова, Н.Н. Борисова, А.А. Аронов, Е.А. Торгунакова, В.А. Кошелев, Е.О. Кривкина, Е.А. Сенокосова
Создание патчей на основе поливинилового спирта для регенерации поврежденного миокарда
157
M.S. Kolomeets, M.Yu. Khanova, N.N. Borisova, A.A. Aronov, E.A. Torgunakova, V.A. Koshelev, E.O. Krivkina, E.A. Senokosova
Development of polyvinyl alcohol-based patches for damaged myocardium regeneration

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ / NEUROPHYSIOLOGY

О.М. Разумникова, И.В. Тарасова, И.Н. Кухарева, А.С. Соснина, И.Н. Ляпина, О.А. Трубникова, О.Л. Барбараш
Роль эмоционального интеллекта при прохождении мультизадачного когнитивного тренинга с использованием виртуальной реальности практически здоровыми лицами
167
O.M. Razumnikova, I.V. Tarasova, I.N. Kukhareva, A.S. Sosnina, I.N. Lyapina, O.A. Trubnikova, O.L. Barbarash
The role of emotional intelligence in multitasking cognitive training using virtual reality in practically healthy individuals

А.Н. Сумин, Н.Н. Загорская, А.В. Щеглова, И.Ю. Прокашко
Психофизиологическая реактивность в условиях эмоционального стресса у здоровых лиц: влияние типа личности Д, уровня депрессии и стратегий совладания
177
A.N. Sumin, N.N. Zagorskaya, A.V. Shcheglova, I.Y. Prokashko
Psychophysiological reactivity to mental stress in healthy individuals: the influence of personality type D, depression level and coping strategies

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ
NEUROPHYSIOLOGY / CARDIOVASCULAR SURGERY

И.В. Тарасова, Д.С. Куприянова, И.Н. Кухарева, А.С. Соснина, О.А. Трубникова, О.Л. Барбараш
Особенности топографии мозговой активности
При применении многозадачного когнитивного тренинга в послеоперационном периоде коронарного шунтирования
193
I.V. Tarasova, D.S. Kupriyanova, I.N. Kukhareva, A.S. Sosnina, O.A. Trubnikova, O.L. Barbarash
The topological features of the brain activity during multitask cognitive training in the postoperative period coronary artery bypass grafting

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ / ДЕТСКАЯ КАРДИОХИРУРГИЯ
NEUROPHYSIOLOGY / PEDIATRIC CARDIOVASCULAR SURGERY

А.А. Румянцева, В.А. Каменева, Н.В. Рабкина, С.Ю. Жданова
Нарушения моторной реализации высказывания у подростков после радикальной коррекции врожденных пороков сердца
204
A.A. Rumiantseva, V.A. Kameneva, N.V. Rabkina, S.U. Gdanova
Disorders of motor implementation of utterance in adolescents after radical correction of congenital heart defects

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ / EPIDEMIOLOGY

Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, О.В. Нахратова, С.В. Кабанова, Г.В. Артамонова, А.Ю. Просеков, О.Л. Барбараш
Анализ состава атмосферного воздуха и его ассоциации с развитием неблагоприятных событий в зависимости от района проживания
216
D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev, O.V. Nakhratova, S.V. Kabanova, G.V. Artamonova, A.Yu. Prosekov, O.L. Barbarash
Analysis of atmospheric air composition and its association with the development of adverse events depending on the area of residence

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР | **REVIEW**

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE

Д.Л. Шукевич, Д.Д. Карташев, А.А. Михайлова
Гемоперфузия на колонке с иммобилизованным полимиксином В у детей и новорожденных
228
D.L. Shukevich, D.D. Kartashev, A.A. Mikhaylova
Hemoperfusion on a column with immobilized polymyxin B in children and newborns

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
INTENSIVE CARE / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

А.А. Михайлова, Т.А. Баев, Е.В. Григорьев, А.А. Ивкин
Сопряженность микро- и макроциркуляции – обоснование расширенного инструментального мониторинга критических пациентов: систематический обзор
240
A.A. Mikhailova, T.A. Baev, E.V. Grigoriev, A.A. Ivkin
Coupling of micro- and macro-circulation – rationale for advanced instrumental monitoring in critically ill patients: a systematic review

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, М.Ю. Ханова, А.В. Миронов
Некоторые видоспецифические особенности наиболее популярных лабораторных животных моделей, влияющие на результативность преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра (обзор литературы)
257
L.V. Antonova, E.A. Senokosova, M.Yu. Khanova, A.V. Mironov
Species-specific characteristics of widely used laboratory animal models and their impact on the efficacy of preclinical studies for small-diameter biodegradable vascular prostheses (a review)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ
EPIDEMIOLOGY / CARDIOVASCULAR SURGERY

Е.Е. Садовников
Характеристика эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в кардиохирургии
273
E.E. Sadovnikov
Characteristics of the epidemic process of healthcare-associated infections in cardiac surgery

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ | **CASE STUDY**

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ
INTENSIVE CARE / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

Д.Л. Шукевич, Д.Д. Карташев, Т.А. Баев
Клинический случай последовательной экстракорпоральной терапии у пациента с полиорганной недостаточностью, сепсисом, панкреонекрозом и кризом отторжения после ортотопической трансплантации сердца
291
D.L. Shukevich, D.D. Kartashev, T.A. Baev
A clinical case of sequential extracorporeal therapy in a patient with multiple organ failure, sepsis, pancreatic necrosis and rejection crisis after orthotopic heart transplantation

Дата выхода в свет: 30.12.2025
Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор О.Л. Барбараш)

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Представляем вашему вниманию дополнительный выпуск журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», посвященный актуальным вопросам диагностики, терапии и профилактики болезней системы кровообращения. В современных условиях междисциплинарный подход к решению проблем кардиологии становится ключевым фактором развития медицинской науки и практики.

В современных реалиях вопросы здоровья сердечно-сосудистой системы приобретают особую значимость. Непрерывное развитие медицинских технологий, появление инновационных методов диагностики и лечения требуют комплексного подхода к решению существующих проблем. Именно поэтому данный выпуск журнала носит ярко выраженный междисциплинарный характер, объединяя усилия специалистов различных направлений медицины.

В номере представлены результаты передовых исследований ведущих специалистов в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Особого внимания заслуживают работы, посвященные:

• Реабилитационным программам после хирургической коррекции пороков сердца (Ляпина И.Н. и соавт.), открывающие новые горизонты в восстановлении пациентов после сложных вмешательств;

• Телемедицинским технологиям в наблюдении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Синькова М.Н. и соавт.), демонстрирующие возможности современной медицины в удаленном мониторинге состояния пациентов;

• Комплексному подходу к оценке состояния пациентов с ишемической болезнью сердца (Кривошапова К.Е. и соавт.), позволяющее выявить новые факторы риска и разработать персонализированные стратегии лечения;

• Инновационным методам диагностики и лечения, включая гибридные технологии реваскуляризации (Данилович А.И. и соавт.), представляющими собой прорыв в современной кардиохирургии.

Значительный интерес представляют работы, посвященные изучению междисциплинарных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний:

• Влияние экологических факторов на развитие неблагоприятных событий (Цыганкова Д.П. и соавт.);



• Взаимосвязь костно-мышечного статуса и сердечно-сосудистых заболеваний (Цыганкова Д.П. и соавт.);

• Нейропсихологические аспекты реабилитации кардиологических пациентов (Разумникова О.М. и соавт., Тарасова И.В. и соавт., Румянцева А.А. и соавт.)

Особую ценность представляют исследования в области трансляционной медицины, включая разработку новых биоматериалов для сердечно-сосудистой хирургии (Кудрявцева Ю.А. и соавт., Сенокосова Е.А., Коломеец М.С. и соавт., Антонова Л.В. и соавт.) и изучение механизмов защиты головного мозга при кардиохирургических вмешательствах (Ивкин А.А.).

Уверены, что материалы данного выпуска будут полезны специалистам различного профиля, работающим в области сердечно-сосудистых заболеваний. Представленные исследования не только обобщают накопленный опыт, но и определяют перспективные направления развития кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Благодарим всех авторов, принявших участие в подготовке данного выпуска, и желаем читателям приятного чтения!

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-6-20

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАННЕЙ СТАЦИОНАРНОЙ И АМБУЛАТОРНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

И.Н. Ляпина[1], Ю.А. Аргунова[1], Е.В. Дрень[1], Ю.А. Дылева[1], С.Б. Тен[2], Т.Н. Зверева[1], О.В. Груздева[1], О.Л. Барбараш[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• На сегодняшний день не существует единого принципа послеоперационной физической реабилитации пациентов, перенесших коррекцию приобретенного порока клапанов левых камер сердца.

• Пациенты, участвующие в разработанной нами программе комплексной послеоперационной реабилитации, подразумевающей физические тренировки на тредмиле в рамках раннего стационарного этапа и амбулаторные тренировки с применением дистанционных технологий для реабилитации, характеризовались более высоким уровнем толерантности к физической нагрузке, более низкими значениями уровня NT-proBNP, более высокой приверженностью к физическим тренировкам на протяжении года после операции по сравнению с пациентами, подвергающимися стандартной программе послеоперационной реабилитации (дозированная ходьба и лечебная гимнастика).

• Полученные данные актуализируют необходимость применения физической реабилитации у пациентов с ППС на раннем стационарном этапе, как безопасного и эффективного инструмента улучшения исходов операции. Использование дистанционных технологий реабилитации с контролем параметров сердечной деятельности и физической активности является безопасным, эффективным и комфортным для пациентов с ППС методом амбулаторной реабилитации.

Цель	Провести анализ эффективности и безопасности разработанной программы ранней стационарной и амбулаторной реабилитации с использованием дистанционных технологий у пациентов, перенесших кардиохирургическую коррекцию приобретенных пороков сердца (ППС) в условиях искусственного кровообращения, спустя год после операции.
Материалы и методы	В исследование включены 40 пациентов после успешной кардиохирургической коррекции ППС в условиях искусственного кровообращения. На фоне стандартной терапии сердечной недостаточности и в рамках неосложненного послеоперационного периода пациентам выполнялась спировелоэргометрия спустя неделю после вмешательства. Сформированы две группы пациентов: 1) группа контроля со стандартной послеоперационной реабилитацией, включавшей мероприятия по физической реабилитации в объеме лечебной гимнастики и дозированной ходьбы, обучение в рамках школы здоровья и занятия с психологом (n = 23). 2) основная группа со стандартной послеоперационной реабилитацией и ранними физическими тренировками в виде ежедневной ходьбы на тредмиле, начиная с 8-го дня после вмешательства продолжительностью 14 дней (n = 17). В основной группе ранняя стационарная физическая реабилитация по завершению второго этапа реабилитации была продолжена в виде амбулаторных тренировок с использованием дистанционных технологий. На амбулаторном этапе пациентам была рекомендована работа с мобильным приложением в течение 4-х месяцев согласно индивидуально подобранной программе физической реабилитации. Контроль безопасности тренировок обеспечивался оценкой реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку с помощью фитнес-браслета в дневное время и самостоятельным выполнением 6-канальной ЭКГ

Для корреспонденции: *Ляпина Ирина Николаевна, zaviirina@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Irina N. Lyapina, zaviirina@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

	с помощью кардиофлешки ECG Dongle в домашних условиях до и после тренировки. На момент установки приложения до выписки из стационара и в динамике спустя 4 месяца и 1 год участия проведено стандартное клинико-инструментальное обследование, а также спировелоэргометрия, транстораколальная эхокардиография и оценка уровня маркеров миокардиального напряжения (NT-proBNP, sST2) сыворотки крови.
Результаты	Пациенты, участвующие в разработанной программе комплексной реабилитации, подразумевающей физические тренировки на тредмиле в рамках стационарного этапа и амбулаторные тренировки с применением дистанционных технологий для реабилитации, характеризовались более высоким уровнем толерантности к физической нагрузке, более низкими значениями уровня NT-proBNP, более высокой приверженностью к физическим тренировкам на протяжении года после операции по сравнению с пациентами, подвергающимися стандартной программе послеоперационной реабилитации.
Заключение	Полученные данные актуализируют необходимость применения физической реабилитации у пациентов с ППС на раннем стационарном этапе, как безопасного и эффективного инструмента улучшения исходов операции. Использование дистанционных технологий реабилитации с контролем параметров сердечной деятельности и физической активности является безопасным, эффективным и комфортным для пациентов с ППС методом амбулаторной реабилитации.
Ключевые слова	Кардиореабилитация • Дистанционная реабилитация • Мобильное приложение для реабилитации • Операция на сердце • Приобретенные пороки сердца

Поступила в редакцию: *07.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.08.2025;* ***принята к печати:*** *03.09.2025*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ANALYSIS OF THE LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF AN EARLY INPATIENT AND OUTPATIENT DISTANCE PHYSICAL REHABILITATION PROGRAM FOR PATIENTS AFTER SURGICAL CORRECTION OF ACQUIRED VALVULAR HEART DISEASE

I.N. Lyapina[1], Yu.A. Argunova[1], E.V. Dren'[1], Yu.A. Duleva[1], S.B. Ten[2], T.N. Zvereva[1], O.V. Gruzdeva[1], O.L. Barbarash[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• To date, there is no single principle for postoperative physical rehabilitation of patients who have undergone surgical correction of acquired valvular heart disease.

• Patients participating in our comprehensive postoperative rehabilitation program, which included treadmill physical training during the early inpatient stage and outpatient training using remote rehabilitation technologies, were characterized by a higher level of exercise tolerance, lower NT-proBNP levels, higher adherence to physical training during the year after surgery compared to patients undergoing a standard postoperative rehabilitation program (dosed walking and therapeutic exercises).

• The obtained data actualize the necessity of using physical rehabilitation in patients with VHD at the early inpatient stage as a safe and effective tool for improving surgical outcomes. The use of remote rehabilitation technologies with monitoring of cardiac parameters and physical activity is a safe, effective and comfortable method of outpatient rehabilitation for patients with VHD.

Aim	To evaluate the efficacy and safety of a comprehensive postoperative rehabilitation program that includes physical training during the first inpatient period and outpatient rehabilitation using remote technologies one year after correction of acquired valvular heart disease (VHD).

Methods	The study included 40 patients who underwent successful cardiac surgical correction of acquired VHD with cardiopulmonary bypass. Exercise testing (CPET) was performed one week after intervention while patient received stable standard therapy of heart failure during uncomplicated postoperative period. Two groups of patients were formed: 1) control group with standard postoperative rehabilitation including measures of physical rehabilitation, such as gymnastics and graded walking (n = 23). 2) main group with standard postoperative rehabilitation (graded walking, gymnastics) and early physical training with daily treadmill walking starting from the 8th day after surgery lasting 14 days (n = 17). In main group the physical rehabilitation was continued on outpatient period using remote technologies. During the outpatient phase, patients were recommended to work with a mobile application for four months according to individually selected programs of physical rehabilitation. Safety of training was controlled by assessing cardiovascular system response to physical load using fitness bracelet during the daytime and self-performed six-channel electrocardiography (ECG) using ECG dongle before and after training at home. At the time of installation of the application until discharge from hospital, also as in dynamics 4 months and 1 year after, standard clinical-instrumental examination, CPET, transthoracic echocardiography, and assessment of serum levels of myocardial strain markers (NT-proBNP, sST2) were conducted.
Results	Patients participating in the developed complex rehabilitation program involving treadmill training during the inpatient stage and outpatient training using remote technologies demonstrated higher tolerance to physical activity, lower values of NT-proBNP level, and greater adherence to physical exercises over the one year compared to those undergoing standard postoperative rehabilitation.
Conclusion	Conclusion. The obtained data highlight the necessity of applying physical rehabilitation in patients with VHD at the early inpatient stage as a safe and effective tool for improving surgical outcomes. Using remote rehabilitation technologies with monitoring of cardiac function parameters and physical activity is a safe, efficient, and comfortable method for outpatient rehabilitation in pts with VHD.

Keywords	Keywords: Cardiac rehabilitation • Remote rehabilitation • Mobile app for rehabilitation • Cardiac surgery • Valvular heart disease

Received: *07.07.2025;* ***received in revised form:*** *14.08.2025;* ***accepted:*** *03.09.2025*

Список сокращений

ИК – искусственное кровообращение
КР – кардиологическая реабилитация
ППС – приобретенные пороки сердца
СВЭМ – спировелоэргометрия
ТФН – толерантность к физическим нагрузкам
ЧСС – частота сердечных сокращений
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
VO2peak – пиковый объем потребления кислорода

Введение

Главной целью реабилитации пациентов после операции на сердце является своевременное и комплексное восстановление физического и психологического состояния пациента, его эмоционального статуса, качества жизни после перенесенного вмешательства [1–3].

Несмотря на доказанную эффективность кардиологической реабилитации (КР) с позиции клинической и экономической составляющей, а также включение КР для категории пациентов, перенесших операцию на сердце и сосудах, во все национальные и зарубежные экспертные документы, доступность КР остается до сих пор невысокой даже в странах с высоким уровнем развития [4–7].

Основными ограничениями в имплементации КР в клиническую практику являются: недостаточная оснащенность оборудованием, дефицит кадров, недостаточное финансирование и низкая приверженность пациентов. Вышеуказанные причины обусловливают неготовность большинства клиник, выполняющих кардиохирургические вмешательства, к внедрению комплексной программы стационарной послеоперационной реабилитации. Остается проблемным и амбулаторный этап, когда пациента после операции на сердце наблюдает

не кардиолог, а терапевт или даже фельдшер, имея лимит времени на прием больного, а тем более на динамический контроль выполнения программы домашних тренировок в рамках третьего этапа послеоперационной реабилитации [8].

На сегодняшний день ни в одних рекомендациях, как национальных, так и зарубежных не описан подход к послеоперационной реабилитации, а именно времени начала тренировок, их типе и продолжительности, для лиц, перенесших коррекцию приобретенной патологии клапанов сердца (ППС) [9].

В реальной клинической практике для пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС, используется алгоритм послеоперационной реабилитации, доказавший свою эффективность и безопасность для пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2, 10]. Однако даже в условиях неосложненного послеоперационного периода применять программу послеоперационной реабилитации, доказанную ранее при ишемической болезни сердца, для лиц с ППС с совершенно другой как исходной, так и послеоперационной внутрисердечной гемодинамикой и ремоделированием камер сердца, не представляется правомерным.

Таким образом, требуется разработка персонифицированного подхода к стационарной и амбулаторной послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших операцию по поводу ППС.

Целью исследования явилось проведение анализа эффективности и безопасности разработанной программы ранней стационарной и амбулаторной реабилитации с использованием дистанционных технологий у пациентов, перенесших кардиохирургическую коррекцию ППС в условиях ИК, спустя год после операции.

Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов после успешной хирургической коррекции ППС неинфекционного генеза с проведением срединной стернотомии в условиях ИК. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10 от 23 декабря 2022 г.).

Всеми пациентами были подписаны добровольные информированные согласия. Критерии включения и исключения оценивались как на дооперационном этапе, так и спустя неделю после вмешательства. Критерии детально представлены в ранее опубликованных материалах [11].

На 7-е сут пациенты получали следующую медикаментозную терапию: 100% пациентов принимали варфарин под контролем значений международного нормализованного отношения, 87,5% (n = 35) пациентов получали терапию б-блокаторами, терапию ивабрадином получали 3 (7,5%) пациента, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента принимали 24 (60%) пациента, а блокаторы рецепторов ангиотензина II – 16 (40%). Терапию статинами по поводу имеющегося незначимого атеросклероза коронарных / периферических артерий – 45% (n = 18). У 9 человек (22,5%) после операции были назначены ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2. Пероральную диуретическую терапию принимали 100% пациентов: n = 22 (55%) принимали петлевые диуретики- торасемид, n = 28 (70%) принимали антагонисты альдостерона. Основными поводами для приема диуретической терапии до 7-х суток являлись: наличие сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка на фоне фибрилляции предсердий и/или сохранения невыраженной легочной гипертензии по данным ЭхоКГ (расчетное систолическое давление в легочной артерии менее 50 мм рт. ст.), терапия послеоперационного гидроторакса и/или гидроперикарда. Дальнейшая титрация дозы диуретиков и решение вопроса об их отмене проводилось при переводе пациента в отделение кардиологии и реабилитации на второй послеоперационный этап реабилитации.

В рамках неосложненного послеоперационного периода пациентам выполнялся нагрузочный тест (спировелоэргометрия (СВЭМ)) на 7-е сутки после вмешательства. СВЭМ проводилась с целью подбора индивидуальной программы физической реабилитации. При получении результатов СВЭМ особо внимание уделялось показателям толерантности к физической нагрузке (Ватты), значению пикового потребления кислорода (VO_{2peak}), динамике частоты сердечных сокращений (ЧСС) и причинам прекращения выполнения теста.

Методом случайной рандомизации (метод последовательных номеров) пациенты были разделены на две группы в зависимости от подхода к реабилитации в соотношении 1:1. Дополнительно 3 пациента были определены в группу контроля (n = 23) ввиду отсутствия технической возможности установки мобильного приложения по реабилитации и ECG dongle.

Сформированы две группы пациентов: 1) Группа контроля (n = 23) выполняла стандартный объем мероприятий кардиореабилитации. Стандартная послеоперационная реабилитация включала в себя: раннюю мобилизацию (с первых часов после операции), занятия лечебной физкультурой (ЛФК) со 2-х суток после операции с элементами дыхательной гимнастики, массаж, физиотерапию,

занятия дозированной ходьбой с постепенным расширением двигательного режима. Психологом осуществлялась консультирование и психологическая поддержка пациента. Проводилось обучение пациента в рамках школы здоровья, направленное на увеличение приверженности здоровому образу жизни (двигательная активность, питание, отказ от вредных привычек), рекомендованной терапии, обучение контролю международного нормализованного отношения (при приеме варфарина) и самоконтролю артериального давления, ЧСС. Группа контроля не проходила персонифицированной программы стационарных и домашних тренировок. 2) Основная группа комплексной послеоперационной реабилитации (стандартная кардиореабилитация + ранние физические тренировки на тредмиле+ дистанционная амбулаторная реабилитация) (n = 17).

Ранние физические тренировки в виде ежедневной ходьбы на тредмиле проводились, начиная с 8-го дня после вмешательства продолжительностью 14 дней. Нагрузка при проведении тренировок составляла 60% от значения VO_{2peak}, полученного при проведении СВЭМ, что соответствовало умеренному уровню нагрузки. Целевое потребление кислорода рассчитывали, как $VO_{2dest} = VO_{2peak} \times 0,6$ [12]. Расчет скорости тредмила проводили с помощью формулы [12]:

$$U = \frac{0,06 \times (VO2dest - 3,5)}{0,1 + 0,018 \times \alpha}, \text{ где}$$

U – скорость тредмила, определенная в км/ч; α – угол наклона дорожки в градусах; VO_{2dest} – целевое потребление кислорода в мл/кг/мин.

Каждая тренировка состояла из разминки (5мин), основного периода (5–30 минут) и заминки (5 мин). Разминка и заминка представляли собой ходьбу в медленном темпе со скоростью 1,5 км/ч на протяжении пяти минут. Продолжительность основного периода тренировки увеличивалась ежедневно в зависимости от состояния пациента.

На момент инициации ранних физических тренировок в группе комплексной реабилитации 41,2% пациентов соответствовали II функциональному классу, а 58,8% – III функциональному классу хронической сердечной недостаточности (NYHA).

Медиана пребывания пациентов в стационаре после операции составила 10 [8; 13] сут. После выписки из кардиохирургического отделения стационара всех пациентов основной и контрольной групп переводили на II этап восстановительного лечения в отделение кардиологии и реабилитации (продолжительность этапа 15–18 суток). В рамках данного периода больные основной группы продолжали тренировки на тредмиле (курс до 14 тренировок), выполняли лечебную гимнастику с элементами дыхательных упражнений, дозированную ходьбу, также реабилитация включала массаж, занятия с психологом, посещение школы здоровья. В группе контроля выполнялись вышеописанные манипуляции за исключением тренировок на тредмиле.

У всех пациентов, включенных в исследование, третий этап реабилитации проходил в амбулаторных условиях; кардиологом были даны рекомендации по домашним тренировкам, диете и образу жизни. Ежемесячно пациенты посещали школы здоровья, проходящие в очном и онлайн форматах [13].

Пациентам основной группы (n = 17) ранняя стационарная физическая реабилитация по завершению второго этапа реабилитации была продолжена амбулаторными тренировками с использованием дистанционных технологий.

Пациентам было установлено мобильное приложение, позволяющее разработать персонифицированную программу физической реабилитации и осуществлять контроль ее выполнения [11, 14, 15]. Индивидуальный план реабилитации в амбулаторных условиях включал ЛФК и дозированную ходьбу с освоением режима двигательной активности в соответствии с освоенной программой при завершении второго этапа реабилитации. За основу при подборе реабилитационных программ были взяты рекомендации по физической активности пациентов с хронической сердечной недостаточностью [16], рекомендации по реабилитации пациентов после операции коронарного шунтирования [2].

Тренировки с использованием мобильного приложения были рекомендованы 5 раз в неделю в течение 4-х месяцев. Оценка динамики физической активности, реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку (ЧСС, насыщение крови кислородом) осуществлялась при использовании фитнес-браслета в дневное время. Безопасность тренировок контролировалась записью 6-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью кардиофлешки ECG Dongle, которую выполнял пациент в домашних условиях до и после каждой тренировки. Отчеты фитнес-браслета и записи ЭКГ ежедневно анализировались врачом. При необходимости пациент с врачом связывался при использовании чата в разработанном мобильного приложении. Спустя 4 месяца использования мобильного приложения проводилась оценка приверженности пациента использованию дистанционных технологий в рамках третьего (амбулаторного) этапа реабилитации. Спустя год после операции проводилась оценка приверженности пациентов физической активности в зависимости от программы послеоперационной реабилитации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

До операции все пациенты подвергались стандартному клинико-инструментальному обследованию с проведением трансторакальной эхокардиографии, динамика которой также была проанализирована спустя год после вмешательства.

До операции, на 6-е сутки после операции, перед выпиской из стационара (после II этапа реабилитации), спустя 4 месяца после операции и через год всем пациентам проведен тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) с оценкой уровня одышки по 10-балльной шкале Борга и под контролем пульсоксиметрии.

На 7-е сутки после коррекции порока, спустя 14 дней тренировок (медиана 24,0 [22,0; 28,0] сутки после операции) всем пациентам основной группы и спустя 24 суток после операции в группе контроля, спустя 4 месяца и год после операции повторно проводилась СВЭМ (на аппарате «Schiller», Schiller, Германия),

Оценка уровня маркеров миокардиального напряжения: N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2) сыворотки крови методом иммуноферментного анализа проводилась до операции, на 7-е сутки, спустя 24 дня, 4 месяца и год после операции.

Статистический анализ данных проводился с помощью стандартных непараметрических методов посредством программы MedCalc. Распределение данных отличалось от нормального. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Lq; Uq]), качественные – в виде процентного соотношения. При оценке различий количественных показателей использовались непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. При оценке динамики количественных переменных внутри одной группы использовался критерий Вилкоксона. Критическим уровнем статистической значимости принималась величина менее 0,05.

Результаты

Согласно выполненному анализу клинико-анамнестических характеристик пациентов отмечена дооперационная сопоставимость двух групп по основным показателям, что представлено в табл. 1.

Группы до операции также не различались по характеру ремоделирования сердца, оцененного методом трансторакальной эхокардиографии (табл. 2).

Сравнительный анализ интраоперационного этапа также продемонстрировал отсутствие значимых различий между группами: в основной группе медиана общего времени операции составила 200 [180;240] мин, время пережатия аорты составило 79 [71,2;94] минут, длительность ИК 106,4 [94,6;120,5] мин, длительность нахождения в реанимации 24,0 [22,0; 47,5] часа, тогда как в группе контроля 206,5 [195,5; 258] мин (p = 0,4), 77,6 [65,4;93,5] мин (p = 0,6), 104 [97,0;132,5] мин (p = 0,7) и 23,5 [23,5; 36,8] часа (p = 0,7), соответственно.

В течение стационарного этапа различий в послеоперационных осложнениях у пациентов двух групп выявлено не было (табл. 3). Имеющиеся осложнения были купированы к 6-м суткам после операции, в связи с чем не являлись противопоказанием для проведения ранних физических тренировок.

При оценке послеоперационных осложнений в течение года после оперативного вмешательства у одного пациента (4,3%) группы контроля была выявлена дисфункция механического протеза через 6 месяцев после коррекции порока МК с последующей реоперацией.

При оценке уровня дистанции ТШХ в периоперационном этапе уже после окончания второго этапа послеоперационной реабилитации в основной группе была отмечена бóльшая пройденная дистанция, чем у пациентов в группе контроля с сохране-



Рисунок 1. Дизайн исследования
Picture 1. Design of the study

нием преимущества и спустя год после вмешательства (табл. 4).

Анализ динамики параметров СВЭМ в группе комплексной реабилитации продемонстрировал значимый прирост показателей ТФН, VO_{2peak} и кислородного пульса к 4-му месяцу использования программы дистанционной реабилитации на амбулаторном этапе по сравнению со статусом пациентов спустя неделю после вмешательства с последующим улучшением к годовому этапу наблюдения (табл. 5). Значимой динамики по данным СВЭМ по завершению второго этапа реабилитации в контрольной группе не было обнаружено. В то время как, спустя год после операции, лица, подвергающиеся только стандартным методам послеоперационной КР, имели значимо более низкую величину ТФН и VO_{2peak} при сравнении с величиной данных показателей у пациентов группы комплексной послеоперационной реабилитации (табл. 6).

Спустя год после операции значимых различий между группами в характере обратного ремоделирования камер сердца выявлено не было (табл. 2).

Проанализировав периоперационный уровень маркеров миокардиального напряжения, в течение 4 месяцев после операции отмечены более высокие уровни NT-proBNP в группе контроля, по сравнению с пациентами основной группы (рис. 2, табл. 7).

Тогда как уровень sST2 значимо не различался в течение года после операции между группами (табл. 7).

Во время выполнения нагрузочного теста и последующих физических тренировок в рамках ранней стационарной реабилитации не было зарегистрировано осложнений. Не наблюдалось нараста-

Таблица 1. Характеристика клинического статуса и данных анамнеза у пациентов с ППС до операции в зависимости от подхода к послеоперационной реабилитации
Table 1. Characteristics of the clinical outcome and anamnesis data in patients with valvular heart disease before surgery depending on postoperative rehabilitation

Показатель / Parameter	Группа ранней стационарной и дистанционной амбулаторной реабилитации / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17)	Группа контроля / Control group (n = 23)	p
Возраст, лет / Age, years (Me [Q25; Q75])	55 [50; 63,8]	61 [51; 67]	0,3493
Пол / Gender, n (%): Муж. / Male Жен. / Female	 7 (41,2) 10 (58,8)	 11 (47,8) 12 (52,2)	 0,6171 0,6698
Проживание в условиях города / Living in the city, n (%)	11 (64,7)	19 (82,6)	0,7963
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, Me [Q25; Q75])	27,3 [23,2; 32,5]	26,4 [23,7; 33,6]	0,8565
Наличие АГ / AH, n (%)	9 (52,9)	17 (73,9)	0,1167
Курение в анамнезе / Smoking history, n (%)	4 (23,5)	3 (13)	0,7055
ФП в анамнезе / AF, n (%)	9 (52,9)	11 (47,8)	0,6547
СД в анамнезе / DM, n (%)	3 (17,6)	6 (26,1)	0,3173
ИБС, в анамнезе / IHD, n (%)	6 (35,3)	4 (17,4)	0,5271
ХБП 3А-5 / CKD 3A-5, n (%)	2 (11,8)	6 (26,1)	0,1103
Стадия ХСН / CHF stage, n (%): Предстадия / Stage 0 I стадия / Stage 1	 2 (11,8) 15 (88,2)	 3 (13) 20 (87)	 0,6547 0,7176
ФК ХСН / FC CHF, n (%): II III IV	 10 (58,8) 6 (35,3) 1 (5,9)	 14 (60,9) 8 (34,8) 1 (4,3)	 0,5316 0,5930 1
Поражение церебральных артерий / Cerebral arteries lesion, n (%)	6 (35,3)	8 (34,8)	0,5930
Генез порока / Valvular disease genesis, n (%): РБС / RHD Дегенеративный / Degenerative ССТД / CTDS	 5 (29,4) 3 (17,6) 9 (52,9)	 6 (26,1) 4 (17,4) 13 (56,5)	 0,7630 0,8926 0,3938
Изолированный порок МК / Isolated MV lesion, n (%) МК+АК / MV+AV, n (%) МК+ТК / MV+TV, n (%)	14 (82,35%) 2 (11,8) 1 (5,9)	15 (65,2%) 4 (17,4) 4 (17,4)	0,0962 0,2461 0,1797

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АК – аортальный клапан; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; МК – митральный клапан; РБС – ревматическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ССТД – синдром соединительнотканной дисплазии; ТК – трикуспидальный клапан. ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; AV – aortic valve; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; CTDS – connective tissue dysplasia syndrome; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; IHD – ischemic heart disease; MV – mitral valve; RHD – rheumatic heart disease; TV– tricuspid valve.*

ния сердечной и коронарной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, нарушений гемодинамики. Клинически переносимость нагрузок пациентами была удовлетворительной.

В рамках амбулаторной дистанционной реабилитации с использованием мобильного приложения у 4 пациентов согласно фитнес-браслету (браслет был использован не менее 5 раз в неделю) имела место склонность к тахикардии, потребовавшая коррекции терапии с последующей нормализацией ЧСС. У 2 пациентов с помощью фитнес браслета и последующей записи ЭКГ с помощью ECG dongle

Таблица 2. Параметры трансторакальной эхокардиографии до операции и спустя год в зависимости от выбора программы послеоперационной реабилитации
Table 2. Parameters of transthoracic echocardiography before surgery and one year after depending on the postoperative rehabilitation program

Параметры ЭхоКГ / EchoCG parameters	Группа ранней стационарной и дистанционной амбулаторной реабилитации (n = 17) до операции / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17) before surgery	Группа контроля (n = 23) до операции / Control group (n = 23) before surgery	Группа ранней стационарной и дистанционной амбулаторной реабилитации (n = 17) через год после операции / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17) one year after surgery	Группа контроля (n = 23) через год после операции / Control group (n = 23) one year after surgery	p^1	p^2
ЛП, см / LA, cm	5,2 [5; 5,8]	5,2 [4,8; 5,5]	4,5 [4,3; 4,9]	4,9 [4,8; 5,1]	0,44	0,09
КСР ЛЖ, см / LV ESS, cm	3,7 [3,2; 3,9]	3,7 [3,2;4]	3,3 [3; 3,6]	3,4 [2,9;3,6]	0,71	0,88
КДР ЛЖ, см / LV EDS, cm	5,8 [5,6; 5,9]	5,8 [5,3; 6,2]	5,1 [4,9; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5]	0,94	0,7
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, mL	58 [41,8; 66]	58 [41; 71]	44 [35; 54]	47,5 [33,5;54,5]	0,84	0,88
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL	167 [150,3;178,3]	151 [130; 192,5]	124 [116,8;138]	132,5 [113;147,5]	0,64	0,69
ФВ ЛЖ / LV EF, %	66 [61,5; 72,5]	67 [63,8;72]	65 [63,5; 70]	68 [62;74,0]	0,73	0,4
ИММ ЛЖ, г/м^2 / IMM LV, g/m^2	120 [97,3; 140,5]	127,5 [114; 156,5]	90 [83,5;99,5]	111 [99; 139,5]	0,24	0,07
рСДЛА, мм рт. ст. / eSPAP, mm Hg	45 [28; 53,3]	44 [34,5;56,5]	29 [22,5;29,5]	31,5 [26,5; 37,5]	0,52	0,16
TAPSE, см / cm	2,1 [1,9; 2,5]	2 [1,8; 2,4]	1,5 [1,2; 1,9]	1,7 [1,6; 1,9]	0,79	0,44

Примечание: *p^1-различия между группами до операции, p^2-различия между группами через год после операции; ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография трансторакальная; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.*
Note: *p^1 – difference between groups before surgery, p^2 – difference between groups 1 year after surgery; EchoCG – echocardiography; EDS – end diastolic size; EDV – end diastolic volume; eSPAP – estimated systolic pulmonary artery pressure; ESS – end systolic size; ESV – end systolic volume; IMM – index of left ventricular myocardium mass; LA – left atrium; LV – left ventricular; LV EF – left ventricular ejection fraction; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.*

Таблица 3. Различия в клинических параметрах послеоперационного периода коррекции клапанной патологии в зависимости от подхода к реабилитации
Таблица 3. Differences in clinical parameters of the postoperative period after surgery depending on the approach to rehabilitation

Показатель / Parameter	Группа ранней стационарной и дистанционной амбулаторной реабилитации / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17)	Группа контроля / Control group (n = 23)	p
Осложнения раннего послеоперационного периода / Complications in early postoperative period, n (%)	15 (88,2)	17 (73,9)	0,7237
ИМ / MI, n (%)	0	0	–
ОНМК / ACA, n (%)	0	0	–
Нарушения ритма / Heart rhythm disturbance, n (%)	7 (41,2)	5 (21,7)	0,5637
Острая сердечная недостаточность / Acute heart failure, n (%)	1 (5,9)	3 (13)	0,3173
Гидроторакс / Hydrothorax, n (%)	10 (58,8)	12 (52,2)	0,6698
Гидроперикард / Hydropericardium, n (%)	5 (29,4)	6 (26,1)	0,7630
Перикардит / Pericarditis, n (%)	2 (11,8)	5 (21,7)	0,2568

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.*
Note: *ACA – acute cerebral accident; MI – miocardial infarction.*

верифицирован пароксизм тахисистолического варианта фибрилляции предсердий. В первом случае ритм восстановился самостоятельно, после была скорректирована доза бета-блокаторов и назначены препараты калия перорально. У второй пациентки осуществлена плановая госпитализация с целью проведения электроимпульсной терапии, завершившаяся восстановлением синусового ритма.

У пациентов группы комплексной реабилитации (ранней стационарной и амбулаторной дистанционной реабилитации) проанализирована частота использования фитнес-браслета в рамках выполняемых домашних тренировок. Отмечено, что два пациента (11,76%) не использовали браслет, в то же время выполняя рекомендованные домашние тренировки 2 раза в неделю. Девять пациентов (52,9%)

Таблица 4. Динамика дистанции ТШХ в зависимости от программы реабилитации
Table 4. Dynamics of 6-minute walking distance test depending on rehabilitation program

Показатель / Parameter	Группа ранней стационарной и дистанционной амбулаторной реабилитации / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17)	Группа контроля / Control group (n = 23)	p
ТШХ до операции, м / 6MWT before surgery, m	336 [277,5; 400]	321 [287,5; 371,5]	0,8031
ТШХ 6-е сутки после операции, м / 6MWT on 6-th day after surgery, m	303 [245; 342,5]	300 [251,8; 330,3]	0,6874
ТШХ после второго этапа реабилитации, м / 6MWT after second rehabilitation stage, m	370 [329,5;435]	346 [309,5;394,2]	0,04
ТШХ 4 мес., м / 6MWT 4 months, m	497,5 [404; 580,4]	400 [347,2;437,7]	0,01
ТШХ 1 год, м / 6MWT 1 year, m	484,5 [395; 546,5]	420 [410; 475]	0,02

Примечание: *ТШХ – тест шестиминутной ходьбы.*
Note: *6-minut walk test.*

Таблица 5. Динамика показателей спировелоэргометрии в послеоперационном периоде у пациентов основной группы, проходящих раннюю стационарную и амбулаторную дистанционную реабилитацию
Table 5. Dynamics of cardiopulmonary exercise test parameters in the postoperative period in patients of the main group undergoing early inpatient and outpatient remote rehabilitation

Показатель / Parameter	7 сутки / days	24 дня / days	4 месяца / months	1 год / year	p
	1	2	3	4	
Пиковая ЧСС, уд/мин / Peak HR, beat per min	113 [103,8; 125,8]	105 [93; 128]	111 [102,8; 136]	110,5 [95,5; 131,5]	$p_{1,2} = 0,63$ $p_{1,3} = 0,88$ $p_{1,4} = 0,88$ $p_{2,3} = 0,43$ $p_{2,4} = 0,83$
ТФН, Вт / Exercise tolerance, Watt	50 [25; 75]	62,5 [50; 75]	75 [75; 93,5]	87,5 [75; 112,5]	$p_{1,2} = 0,12$ $p_{1,3} = 0,01$ $p_{1,4} = 0,006$ $p_{2,3} = 0,043$ $p_{2,4} = 0,044$
VO_{2peak}, мл/кг/мин / mL/kg/min	7,8 [5,4; 12,5]	12,3 [8,4; 17,4]	17,3 [11,4; 23]	20,1 [14,8; 24,2]	$p_{1,2} = 0,09$ $p_{1,3} = 0,01$ $p_{1,4} = 0,009$ $p_{2,3} = 0,115$ $p_{2,4} = 0,07$
АП мл/кг/мин / Anaerobic threshold, mL/kg/min	6,7 [4,6; 10,3]	9 [7,9; 14,5]	14 [9,9; 15,7]	14,8 [11,1; 18,1]	$p_{1,2} = 0,33$ $p_{1,3} = 0,06$ $p_{1,4} = 0,03$ $p_{2,3} = 0,44$ $p_{2,4} = 0,07$
О2 пульс max, мл/уд / O2 pulse max, mL/beat	6,2 [4,2; 8,2]	8,9 [6,8; 9,5]	9,6 [7,9; 15,5]	12,5 [11,8; 13,6]	$p_{1,2} = 0,04$ $p_{1,3} = 0,02$ $p_{1,4} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,36$ $p_{2,4} = 0,008$
О2 пульс АП, мл/уд / O2 pulse anaerobic threshold, mL/beat	6,0 [6,1; 8,6]	8,5 [6,4; 9,5]	9,6 [6,3; 11,8]	11 [9,8; 11,9]	$p_{1,2} = 0,2$ $p_{1,3} = 0,02$ $p_{1,4} = 0,006$ $p_{2,3} = 0,43$ $p_{2,4} = 0,024$

Примечание: *АП – анаэробный порог; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений; О2 – кислородный пульс;* VO_{2peak} *– пиковое потребление кислорода.*
Note: *HR – heart rate; O2 – oxygen pulse;* VO_{2peak} *– peak oxygen uptake.*

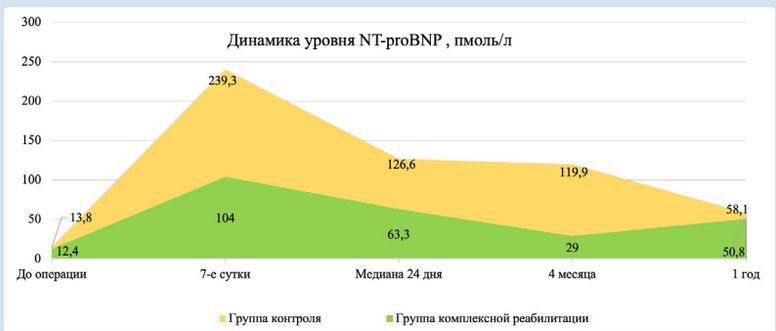


Рисунок 2. Сравнение уровня NTproBNP в течение года после операции в зависимости от применяемой программы послеоперационной реабилитации у пациентов после коррекции ППС
Примечание: *NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.*
Figure 2. Comparison of NTproBNP level during the year after surgery depending on the postoperative rehabilitation program in patients after valvular heart disease correction
Note: *NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.*

Таблица 6. Сравнение показателей спировелоэргометрии спустя год после операции в зависимости от применяемой программы послеоперационной реабилитации пациентов с ППС
Table 6. Comparison of dynamics of cardiopulmonary exercise test parameters one year after surgery depending on the postoperative rehabilitation program in patients with valvular heart disease

Показатель / Parameter	Группа ранней стационарной и амбулаторной дистанционной реабилитации (n = 17) 1 год / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17) one year after surgery	Группа контроля (n = 23) 1 год/ Control group (n = 23) one year after surgery	p
Пиковая ЧСС, уд/мин / Peak HR, beat per min	110,5 [95,5; 131,5]	109 [102; 125,8]	0,92
ТФН, Вт / Exercise tolerance, Watt	87,5 [75; 112,5]	75 [56,3; 100]	0,04
VO_{2peak}, мл/кг/мин / mL/kg/min	20,1 [14,8; 24,2]	12,5 [10,6; 16,5]	0,01
АП мл/кг/мин / Anaerobic threshold, mL/kg/min	14,8 [11,1; 18,1]	11,0 [10,1;16,2]	0,42
O2 пульс max, мл/уд / O2 pulse max, ml/beat	12,5 [11,8; 13,6]	7,9 [6,6; 12,4]	0,24
O2 пульс АП, мл/уд / O2 pulse anaerobic threshold, mL/beat	11,0 [9,8; 11,9]	7,4 [6,2; 11,7]	0,67

Примечание: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы.
Note: 6-minut walk test.

Таблица 7. Сравнение уровня маркеров миокардиального напряжения в течение года после операции в зависимости от применяемой программы послеоперационной реабилитации у пациентов после коррекции ППС
Table 7. Comparison of the level of myocardial stress markers during the year after surgery depending on the postoperative rehabilitation program in patients after valvular heart disease correction

Параметры / Parameters	Группа ранней стационарной и дистанционной амбулаторной реабилитации / Group of early inpatient and remote outpatient rehabilitation (n = 17)	Группа контроля / Control group (n = 23)	p
До операции / Before surgery			
sST2, нг/мл / ng/mL	15,8 [10,3; 30,3]	23,7 [20,1; 30,3]	0,3
NT-proBNP, пмоль/л / pmol/L	12,4 [5,8; 35,4]	13,8 [6,1; 37]	0,5
7-е сутки после операции / 7th day after surgery			
sST2, нг/мл / ng/mL	36,3 [24,3; 54,8]	32,1 [26,4; 54,6]	0,72
NT-proBNP, пмоль/л / pmol/L	104,0 [42,7; 194,8]	239,3 [151,2; 703,7]	0,02
Медиана 24 дня после операции / Median 24 days after surgery			
sST2, нг/мл / ng/mL	21,1 [14,2; 25,6]	16,9 [12,5; 25,7]	0,86
NT-proBNP, пмоль/л / pmol/L	63,3 [18,6; 122,1]	126,6 [89,0; 158,5]	0,04
4 месяца после операции / 4 months after surgery			
sST2, нг/мл / ng/mL	16,7 [13,2; 22,8]	26,3 [18,9; 39,5]	0,2
NT-proBNP, пмоль/л / pmol/L	29,0 [9,9; 58,1]	119,9 [79,9; 171,6]	0,017
1 год после операции / 1 year after surgery			
sST2, нг/мл / ng/mL	17,7 [11,9; 23,2]	23,7 [16,5; 40,6]	0,41
NT-proBNP, пмоль/л / pmol/L	50,8 [8,2;73,0]	58,1 [22,9;114]	0,25

Примечание: *NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.*
Note: *NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; sST2 – soluble suppression of Tumorigenicity 2 protein.*

носили фитнес-браслет на постоянной основе, занимаясь домашними тренировками 5 раз в неделю. И 6 пациентов (35,2%), выполняя тренировки 2 раза в неделю, также используя фитнес-браслет для контроля пульса и сатурации.

Спустя год после операции на сердце проведен сравнительный анализ приверженности пациентов физической активности в зависимости от программы послеоперационной реабилитации. Согласно отчетным данным фитнес-браслета выявлено, что в основной группе 82,35% пациентов 5 раз в неделю проходили дистанцию более 5 тысячи шагов в сутки, 76,47% пациентов продолжали выполнять 3 раза в неделю лечебную гимнастику, 29,4% регулярно занимались на тренажерах (в домашних условиях или в тренажерном зале). В группе контроля 43,47% пациентов 5 раз в неделю проходили дистанцию более 5 тысяч шагов в сутки, 8,69% занимались лечебной гимнастикой 3 раза в неделю и 1 пациент (4,35%) посещал тренажерный зал ($p = 0,02$; $p = 0,001$; $p = 0,04$; $p = 0,03$ по сравнению с основной группой, соответственно).

Обсуждение

Для всех кардиохирургических пациентов, перенесших операцию на сердце в условиях ИК, имеют место ряд общих подходов к послеоперационной реабилитации. Однако решающим в выборе сроков инициации программы реабилитации, ее содержания, типа и интенсивности нагрузок, является сама патология сердечно-сосудистой системы и наличие или отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, препятствующих началу физической реабилитации [17].

На сегодняшний день не определены сроки начала стационарной реабилитации, характер физических тренировок и их интенсивность в условиях неосложненного послеоперационного периода у пациентов, перенесших коррекцию ППС. Понимание данной проблемы у большинства врачей отсутствует, как и отсутствует убежденность в необходимости физической реабилитации пациента после операции уже в рамках первого стационарного этапа [8]. Это сказывается и на информированности пациентов, их готовности к участию в программах реабилитации и последующей мотивации поддерживать физическую активность на неопределенно долгий период после перенесенной операции на сердце.

Зачастую алгоритм ведения пациента после выписки из стационара, где проводилась кардиохирургическая коррекция порока, ограничивается динамической оценкой лабораторных анализов крови и параметров инструментальных методов исследования, и рутинным наблюдением пациента в поликлинике по месту жительства.

Активных реабилитационных мероприятий как в госпитальном периоде, так и тем более на амбулаторном этапе под контролем квалифицированных специалистов, как правило, не проводится, что напрямую может сказываться на прогнозе пациентов [18].

Помимо первых двух стационарных этапов реабилитации после операции на сердце, крайне важен заключительный – третий амбулаторный этап послеоперационной реабилитации. Третий этап на территории Российской Федерации в основном ограничивается наблюдением у терапевта/фельдшера, в лучшем случае у кардиолога, по месту жительства. Чаще всего пациенты не информированы и не выполняют возможные программы домашних физических тренировок [19]. В амбулаторном звене по месту жительства отсутствует индивидуальный подход к амбулаторной физической реабилитации с возможностью динамической оценки переносимости нагрузок. Это связано как с дефицитом кадров и времени на прием пациента и работу с ним, так и недостаточным финансированием данного направления, низкой доступностью отделений амбулаторной реабилитации. Современные тенденции диктуют условия для совершенствования подходов к амбулаторному наблюдению за пациентами с использованием дистанционных технологий [20, 21].

В нашем исследовании применение персонифицированного способа реабилитации пациентов с неосложненным послеоперационным периодом коррекции ППС с ранней инициацией физических тренировок уже на первом стационарном этапе и продолжением физической реабилитации в домашних условиях под дистанционным контролем врача-кардиолога отразилось на следующих параметрах эффективности: уровне толерантности к физической нагрузке, пикового потребления кислорода, значениях концентрации NT-proBNP в течение года после операции по сравнению с пациентами, подвергающимися стандартной программе кардиореабилитации после вмешательства.

На сегодняшний день доказаны преимущества как со стороны безопасности, так и эффективности домашних физических тренировок под контролем медицинского персонала по сравнению с реабилитацией в медицинских учреждениях [22–24]. Одной из причин данного преимущества является настрой пациента на занятия в располагающих для него домашних условиях, в подходящем для него режиме, с отсутствием необходимости частого посещения медицинского учреждения, где в рамках групповых тренировок он может чувствовать себя менее комфортно. Поэтому внедрение дистанционных технологий для контроля и оценки безопасности/эффективности программы физической реабилитации в рамках третьего амбулаторного этапа реабилитации становится все более актуальным ре-

шением [20, 21]. Однако на территории Российской Федерации опыт применения телемедицинских технологий для дистанционной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а тем более в когорте кардиохирургических пациентов пока ограничивается единичными исследованиями [11, 13, 14, 19, 23].

Разработанная нами программа дистанционной амбулаторной реабилитации для пациентов после операции на сердце [15] продемонстрировала свой вклад в сохранение преемственности инициированной в стационаре программе ранней физической реабилитации, и как следствие, повышение комплаентности пациентов к рекомендованному лечению, правилам здорового питания и физической активности.

Так, спустя год после операции на сердце выявлено, что в группе комплексной реабилитации 82,3% пять раз в неделю проходили дистанцию более 5 тысячи шагов в сутки, 76,4% пациентов продолжали выполнять 3 раза в неделю лечебную гимнастику, 29,4% регулярно занимались на тренажерах. В то время как в группе контроля (без ранней стационарной реабилитации и амбулаторной дистанционной реабилитации) таких физически активных пациентов было значимо меньше.

Более того, использование девайсов для контроля переносимости физических тренировок, способствовало большей вовлеченности пациентов в процесс тренировки и своевременном реагировании как самого пациента, так и врачебного персонала при возникновении нежелательных событий в течение тренировок (нарушения ритма и проводимости, нежелательные симптомы, потребовавшие изменения режима тренировок, медикаментозной терапии или очного обращения за медицинской помощью).

Заключение

Полученные данные актуализируют необходимость применения физической реабилитации у пациентов с ППС на раннем стационарном этапе, как безопасного и эффективного инструмента улучшения исходов операции.

В условиях неосложненного послеоперационного периода инициация ранних физических тренировок умеренной интенсивности на тредмиле с 8-х суток после хирургической коррекции ППС с дальнейшей дистанционной реабилитацией пациентов в рамках амбулаторного этапа с использованием мобильного приложения для реабилитации и современных девайсов для контроля переносимости персонифицированно подобранной программы тренировок, продемонстрировала свою безопасность и эффективность с позиции значимого улучшения функционального состояния пациента и уменьшения уровня маркера миокардиального напряжения (NTproBNP) в течение года после операции.

Конфликт интересов

И.Н. Ляпина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Дрень заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Дылева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Б. Тен заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Зверева заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в рамках поискового научного исследования тема 0419-2023-0001 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий» (№ государственной регистрации 123033000027-3 от 30.03.2023).

Информация об авторах

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Аргунова Юлия Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8079-5397

Author Information Form

Lyapina Irina N., PhD, senior researcher at the Rehabilitation Laboratory, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Argunova Yulia A., PhD, MD, Head of the Rehabilitation Laboratory, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8079-5397

Дрень Елена Владимировна, очный аспирант по специальности кардиология, младший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5469-7638

Dren' Elena V., PhD student, Junior Researcher of the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5469-7638

Дылева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Dyleva Yulia A., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Тен Станислав Борисович, кандидат медицинских наук заведующий отделением медицинской реабилитации государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация

Ten Stanislav B., PhD, Head of Department of Medical Rehabilitation, State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент начальник научно-образовательного отдела федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Zvereva Tatiana N., PhD, Associate Professor, Head of the Scientific and Educational Department, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Gruzdeva Olga V., PhD, MD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Homeostasis Research Laboratory, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, PhD, MD, Head of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation, **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ЛИН – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТСБ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

LIN – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AYuA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DEV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DYuA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TSB – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЗТН – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ZTN – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГОВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

GOV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

2. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016; 7 (3–4): 5–71.

3. Сарана А.М., Камилова Т.А., Лебедева С.В. и др. Кардиореабилитация. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(1):24–39. DOI: 10.36425/rehab64287.

4. Mamataz T., Uddin J., Ibn Alam S. et al.; ACROSS collaboration. Effects of cardiac rehabilitation in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Prog Cardiovasc Dis. 2022;70:119–174. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.07.004.

5. Taylor R.S., Fredericks S., Jones I. et al. Global perspectives on heart disease rehabilitation and secondary prevention: a scientific statement from the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, European Association of Preventive Cardiology, and International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J. 2023;44(28):2515–2525. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad225.

6. Grace S.L., Kotseva K., Whooley M.A. Cardiac Rehabilitation: Under-Utilized Globally. Curr Cardiol Rep. 2021;23(9):118. DOI: 10.1007/s11886-021-01543-x.

7. Turk-Adawi K., Ghisi G.L.M., Tran C. et al.; ICRR collaborators. First report of the International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation's Registry (ICRR). Expert Rev Cardiovasc Ther. 2023;21(5):357–364. DOI: 10.1080/14779072.2023.2199154.

8. Бубнова М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2649. DOI: 10.15829/1728-8800-2020- 2649.

9. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, Marsan NA, Barili F, Bonaros N, Cosyns B, De Paulis R, Gamra H, Jahangiri M, Jeppsson A, Klautz RJM, Mores B, Pérez-David E, Pöss J, Prendergast BD, Rocca B, Rossello X, Suzuki M, Thiele H, Tribouilloy CM, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2025 ;67(8):ezaf276. doi: 10.1093/ejcts/ezaf276

10. Таран И.Н., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А. и др. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(3):30–39. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39.

11. Ляпина И.Н., Аргунова Ю.А., Дрень Е.В и др. Эффективность программы ранней реабилитации с применением дистанционных технологий на амбулаторном этапе у пациентов после хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(1):16-25. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-3.

12. Иноземцева А.А., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А. и др. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2018;114(6):33-42. doi:10.20333/2500136-2018-6-33-42.

13. Горбунова Е.В., Рожнев В.В., Ляпина И.Н., и др. Динамика приверженности лечению и качества жизни больных с протезами клапанов сердца при участии в образовательных программах (10 лет наблюдения). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1): 69-77. DOI: 10.17802/2306-1278- 2022-11-1-69-77.

14. Ляпина И.Н., Солодухин А.В., Шалева В.А., и др. Приверженность пациентов к дистанционной программе реабилитации после операции на открытом сердце в условиях пандемии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(2):183 189. https://doi.org/10.17116/kardio202316021183.

15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020617994. Дистанционная реабилитация пациентов, перенесших операцию на сердце / Зверева Т.Н., Барбараш О.Л., Видяева Н.Г. и др; правообладатель: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Заявка №2020617074 заявл. 06.07.2020, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 15.07.2020.

16. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.

17. Cieza A., Causey K., Kamenov K. et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021;396(10267):2006-2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.

18. Ochiai K, Kameda I, Kato Y, et al. Impact of Delayed Postoperative Rehabilitation on Patients with Valvular Heart Disease: A Retrospective Cohort Study. Prog Rehabil Med. 2025;10:20250006. doi: 10.2490/prm.20250006.

19. Зверева Т.Н., Самусь И.В., Пронина А.А., Ляпина И.Н. Долгосрочные результаты амбулаторной реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. Фундаментальная и клиническая медицина. 2024;9(3):57-65. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-57-65

20. Avila A., Claes J., Buys R. et al. Home-based exercise with telemonitoring guidance in patients with coronary artery disease: Does it improve long-term physical fitness? Eur J Prev Cardiol. 2020;27(4):367–377. DOI: 10.1177/2047487319892201.

21. Laustsen S, Oestergaard LG, van Tulder M. Telemonitored exercise-based cardiac rehabilitation improves physical capacity and health-related quality of life. J Telemed Telecare. 2020;26(1-2):36-44. DOI: 10.1177/1357633X18792808.

22. Song Y, Ren C, Liu P. Effect of Smartphone-Based Telemonitored Exercise Rehabilitation among Patients with Coronary Heart Disease. Cardiovasc Transl Res. 2020;13(4):659–667. DOI: 10.1007/s12265-019-09938-6.

23. Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Каспаров Э.В. и др. Сравнительный анализ эффективности контролируемых и домашних физических тренировок амбулаторного этапа реабилитации после коронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(2):40–49. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-40-49.

REFERENCES

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

2. Bokeriya L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with is- chemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardiosomatics. 2016;7(3–4):5–71 (in Russ).

3. Sarana A.M., Kamilova T.A., Lebedeva S.V. et al. Cardiac Rehabilitation. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021;3(1):24–39 (in Russ)]. DOI: 10.36425/rehab64287.

4. Mamataz T., Uddin J., Ibn Alam S. et al.; ACROSS collaboration. Effects of cardiac rehabilitation in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Prog Cardiovasc Dis. 2022;70:119–174. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.07.004.

5. Taylor R.S., Fredericks S., Jones I. et al. Global perspectives on heart disease rehabilitation and secondary prevention: a scientific statement from the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, European Association of Preventive Cardiology, and International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J. 2023;44(28):2515–2525. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad225.

6. Grace S.L., Kotseva K., Whooley M.A. Cardiac Rehabilitation: Under-Utilized Globally. Curr Cardiol Rep. 2021;23(9):118. DOI: 10.1007/s11886-021-01543-x.

7. Turk-Adawi K., Ghisi G.L.M., Tran C. et al.; ICRR collaborators. First report of the International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation's Registry (ICRR). Expert Rev Cardiovasc Ther. 2023;21(5):357–364. DOI: 10.1080/14779072.2023.2199154.

8. Bubnova M.G. Relevant problems of participation and education of patients in cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2649 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2649

9. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, Marsan NA, Barili F, Bonaros N, Cosyns B, De Paulis R, Gamra H, Jahangiri M, Jeppsson A, Klautz RJM, Mores B, Pérez-David E, Pöss J, Prendergast BD, Rocca B, Rossello X, Suzuki M, Thiele H, Tribouilloy CM, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2025 ;67(8):ezaf276. doi: 10.1093/ejcts/ezaf276

10. Taran I.N., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A. et al. Aerobic exercises are safe and effective in early rehabilitation following cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9 (3):30–39 (in Russ)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39.

11. Lyapina I.N., Argunova Yu.A., Dren E.V.', et al. Effectiveness of early rehabilitation program with remote technologies in the outpatient setting after surgery for acquired valvular heart disease. Russian Medical Inquiry. 2024;8(1):16–25 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-3.

12. Inozemtseva AA, Argunova YuA, Pomeshkina SA, et al. Efficiency and safety of early physical trainings during rehabilitation of patients after coronary bypass grafting.Siberian Medical Review.2018;(6):33-42. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-33-42.

13. Gorbunova E.V., Rozhnev V.V., Lyapina I.N., Barbarash O.L. Dynamics of adherence to treatment and quality of life in patients with prosthetic heart valves who participated in the educational programs (10-year follow-up). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1):69-77. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-69-77

14. Lyapina IN, Solodukhin AV, Shaleva VA, et al. Adherence to remote rehabilitation program after on-pump cardiac surgey in pandemic period. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2023;16(2):183 189. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kardio202316021183

15. Remote rehabilitation of patients who have undergone heart surgery. Zvereva T.N., Barbarash O.L., Vidyaeva N.G., et al. Certificate of registration of the computer program 2020617994, 15.07.2020. Application No. 2020617074 dated 06.07.2020. (In Russ)

16. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.

17. Cieza A., Causey K., Kamenov K. et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021;396(10267):2006-2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.

18. Ochiai K, Kameda I, Kato Y, et al. Impact of Delayed Postoperative Rehabilitation on Patients with Valvular Heart Disease: A Retrospective Cohort Study. Prog Rehabil Med. 2025;10:20250006. doi: 10.2490/prm.20250006.

19. Zvereva T.N., Samus I.V., Pronina A.A., et al. Long-term results of outpatient rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery. Fundamental and Clinical Medicine. 2024;9(3):57-65. (In Russ.)

20. Avila A., Claes J., Buys R. et al. Home-based exercise with telemonitoring guidance in patients with coronary artery disease: Does it improve long-term physical fitness? Eur J Prev Cardiol. 2020;27(4):367–377. DOI: 10.1177/2047487319892201.

21. Laustsen S, Oestergaard LG, van Tulder M. Telemonitored exercise-based cardiac rehabilitation improves physical capacity and health-related quality of life. J Telemed Telecare. 2020;26(1-2):36-44. DOI: 10.1177/1357633X18792808.

22. Song Y, Ren C, Liu P. Effect of Smartphone-Based Telemonitored Exercise Rehabilitation among Patients with Coronary Heart Disease. Cardiovasc Transl Res. 2020;13(4):659–667. DOI: 10.1007/s12265-019-09938-6.

23. Pomeshkina S.A., Loktionova E.B., Kasparov E.V., et al Comparative analysis of efficiency of supervised and home-based physical trainings in the outpatient cardiac rehabilitation program in patients after coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(2):40–49 (in Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-40-49.

Для цитирования: *Ляпина И.Н., Аргунова Ю.А., Дрень Е.В., Дылева Ю.А., Тен С.Б., Зверева Т.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Анализ отдаленной эффективности и безопасности ранней стационарной и амбулаторной дистанционной программы физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 6-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-6-20*

To cite: *Lyapina I.N., Argunova Yu.A., Dren'E.V., Duleva Yu.A., Ten S.B., Zvereva T.N., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Analysis of the long-term efficacy and safety of an early inpatient and outpatient distance physical rehabilitation program for patients after surgical correction of acquired valvular heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 6-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-6-20*

УДК 616.12–008.46
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-21-30

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕЛЕФОННОГО МОНИТОРИНГА СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

М.Н. Синькова[1], Е.В. Горбунова[2], Е.А. Закутная[3], А.Н. Алтымышева[2], С.А. Макаров[2, 3], О.Л. Барбараш[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Актуальность проблемы ведения пациентов с хронической сердечно недостаточностью (ХСН) связана с высоким уровнем смертности и госпитализации. Активное наблюдение пациентов с помощью телефонных визитов, выполняемых средним медицинским персоналом, доказывает свою эффективность в управлении рисками развития неблагоприятных событий у данной категории больных.

Цель	Оценить эффективность дистанционного патронажа медицинскими сестрами (братьями) пациентов с ХСН с использованием телефонных визитов.
Материалы и методы	В исследовании приняли участие 108 пациентов: которые были разделены на группы: первая – традиционного ведения согласно приказу МЗ РФ от15 марта 2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (n = 54), вторая – активного наблюдения, где дополнительно в течение 6 месяцев проводились телефонные визиты, в первый месяц – еженедельно, затем 1 раз в месяц. Через один год оценивали статус пациента: «жив/смерть», количество обращений за медицинской помощью в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, приверженность к терапии.
Результаты	За 6 месяцев наблюдения зарегистрировано: в группе активного контроля 10 вызовов бригады скорой медицинской помощи (СМП), 5 госпитализаций, 25 незапланированных амбулаторных визитов к врачу-кардиологу, летальных исходов не было; в группе традиционного наблюдения – 18 вызовов бригады СМП, 16 госпитализаций, 29 незапланированных амбулаторных визитов к врачу-кардиологу. Доля пациентов, принимающих 4-х компонентную терапию, через 6 месяцев в группе активного контроля снизилась до 74,1%, в группе традиционного наблюдения – до 22,2% ($p < 0,0001$). Доля пациентов, принимающих 3 и более препаратов, в группе активного контроля составила более 90%, в группе традиционного наблюдения – 46,3% ($p < 0,0001$). Через один год зарегистрировано в группе активного контроля 3 летальных исхода, в группе традиционного наблюдения – 5 смертей. Зарегистрированы вызовы бригады СМП – 12 и 17, эпизоды госпитализаций – 10 и 19, незапланированные амбулаторные визиты к врачу-кардиологу 13 и 19, соответственно, в группе активного контроля и традиционного наблюдения. Выявлено снижение доли пациентов, принимающих 4-х компонентную терапию: в группе активного контроля – с 74,1% до 27,8% ($p = 0,0001$), в группе традиционного наблюдения – с 29,6% до 16,7% ($p = 0,165$).
Заключение	Телефонные визиты имеют высокий потенциал в управлении рисками развития неблагоприятных событий у пациентов с ХСН.
Ключевые слова	Телефонный мониторинг • Хроническая сердечная недостаточность • Амбулаторное наблюдение

Поступила в редакцию: *03.08.2025;* ***поступила после доработки:*** *31.08.2025;* ***принята к печати:*** *19.09.2025*

Для корреспонденции: *Маргарита Николаевна Синькова, margoV@inbox.ru, адрес: ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056*

Corresponding author: *Margarita N. Sinkova, margoV@inbox.ru; address: 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056*

EFFECTIVENESS OF TELEPHONE MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE BY NURSES

M.N. Sinkova[1], E.V. Gorbunova[2], E.A. Zakutnaya[3], A.N. Altymysheva[2], S.A. Makarov[2, 3], O.L. Barbarash[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The management of patients with chronic heart failure (CHF), with its high mortality and hospitalization rates, is a pressing issue. Active patient monitoring through telephone visits conducted by medical personnel has proven effective in managing the risk of adverse events in this patient population.

Aim	To evaluate the effectiveness of remote patronage by nurses (brothers) of patients with CHF using telephone "visits".
Methods	108 patients were included: group 1 – active control using telephone "visits", group 2 – traditional follow-up. Telephone "visits" were conducted weekly for 1 month after inclusion in the study, then once a month for the next 5 months. After 1 year, the patient's status was assessed: "alive/dead", the number of requests for medical help due to decompensation of heart failure.
Results	During the 6 months of follow–up, the following were registered: in the active control group – 10 emergency medical team calls, 5 hospitalizations, 25 outpatient visits to a cardiologist, there were no deaths; in the traditional follow-up group – 18 NSR team calls, 16 hospitalizations, 29 outpatient visits to a cardiologist. The proportion of patients taking 4-component therapy increased: in the active control group – up to 74.1%, in the traditional follow–up group – up to 22.2% ($p < 0.0001$). The proportion of patients taking 3 or more drugs in the active control group was more than 90%, in the traditional follow–up group – 46.3% ($p < 0.0001$). After 1 year, there were 3 deaths in the active control group and 5 deaths in the traditional follow–up group. Calls to the NSR team were 12 and 17, episodes of hospitalization were 10 and 19, outpatient visits to a cardiologist were 13 and 19 (in the active control and traditional follow–up group, respectively). A decrease in the proportion of patients taking 4-component therapy: in the active control group – from 74.1% to 27.8%, in the traditional follow-up group – from 29.6% to 16.7%.
Conclusion	Telephone "visits" have a high potential in managing the risks of adverse events in patients with CHF.

Keywords	Keywords. Telephone monitoring • Chronic heart failure • Outpatient monitoring

Received: *03.08.2025;* ***received in revised form:*** *31.08.2025;* ***accepted:*** *19.09.2025*

Список сокращений

СМП – скорая медицинская помощь ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Сердечная недостаточность является конечной стадией сердечно-сосудистого континуума, при этом с развитием и внедрением в клиническую практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения закономерно увеличивается продолжительность жизни пациентов, что обусловливает стремительный рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди взрослого населения. В связи с чем, как для пациентов, так и системы здравоохранения, проблемы, связанные с разработкой и внедрением новых методических подходов повышения приверженности к лечению, являются актуальными и своевременными из-за высоких показателей заболеваемости и инвалидизации, роста смертности, длительных и повторяющихся госпитализаций, увеличения потребления медицинских ресурсов в практическом здравоохранении [1].

Повторные госпитализации, особенно в ближай-

шее время после выписки из стационара являются результатом прогрессирования ХСН в сочетании с неадекватным постгоспитальным ведением таких больных. Известно, что в течение 30 дней после выписки 22% пациентов умирают, повторно госпитализируются, либо совершают незапланированный амбулаторный визит к врачу [2]. Повторные госпитализации пациентов с ХСН как правило связаны с декомпенсацией заболевания, поэтому программы управления рисками при ХСН способствуют разработке и внедрению новых подходов к повышению приверженности к лечению [3].

Основной принцип ведения пациентов с ХСН – это междисциплинарный мониторинг, где контроль за состоянием пациента ложится не только на кардиолога, терапевта, реабилитолога, работника социальной сферы, но и на средний медицинский персонал. В последние годы появились единичные исследования, оценивающие эффективность ведения пациентов с ХСН на амбулаторном этапе [4]. Данные исследования проведены в странах с высоким уровнем доходов, преимущественно среди пациентов пожилого и старческого возраста [5]. Исследования, отражающие практику российских медицинских учреждений в сопровождении пациентов с ХСН на амбулаторном этапе с участием медицинских сестер единицы [6].

Предпосылкой для настоящего исследования явилась низкая приверженность пациентов к методам контроля состояния (самостоятельный контроль веса, артериального давления и частоты сердечных сокращений, мерам немедикаментозного и медикаментозного сопровождения), что ассоциируется с высокими показателями смертности и риском повторных госпитализаций [7]. Главными причинами низкой приверженности пациентов является немотивированность, низкий уровень информированности, отсутствие адекватной оценки состояния, что отражается в несвоевременной диагностике симптомов декомпенсации и, соответственно, в задержке госпитализации [8]. Особенно актуальна данная проблема в первый месяц после выписки пациента из стационара.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности активного патронажа медицинскими сестрами (братьями) пациентов с ХСН с использованием телефонного мониторинга (телефонных визитов).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (< 40%) с перенесенными ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, наблюдавшиеся в поликлинике кардиодиспансера государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово.

Критерии включения: перенесенная острая декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая госпитализации в течение последнего месяца, согласие пациента на телефонные звонки в период после госпитализации, возраст от 60 до 80 лет включительно.

Критерии невключения: наличие когнитивных нарушений, затрудняющих самостоятельный контакт пациента с медицинским работником (Монреальская шкала оценки когнитивных функций < 22 баллов), а также наличие сопутствующей патологии (злокачественные новообразования, инфекционные болезни), ограничивающих качество и продолжительность жизни.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

При анализе эффективности применения телефонных визитов у пациентов с ХСН методом копи-пара сформированы группы больных: первая – традиционного ведения согласно приказу МЗ РФ от 15 марта 2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (n = 54) и вторая – активного наблюдения, где дополнительно в течение 6 месяцев проводились телефонные визиты, в первый месяц – еженедельно, затем 1 раз в месяц. Отсутствовали статистически значимые различия по возрасту, полу, социальному статусу, степени тяжести ишемической болезни сердца, выраженности ХСН, а также характера принимаемой (рекомендованной) терапии (табл. 1).

Все обследуемые проходили обучение в школе для пациентов с ХСН, включающей 3 занятия, на которых рассматривались вопросы повышения информированности по основным причинам возникновения сердечной недостаточности, обсуждались методы диагностики и лечения, вопросы физической и психологической реабилитации.

Для проведения телефонных визитов использовалась методика, разработанная на базе ФГБУ НМИЦ имени академика Е.И. Чазова [6], представленная в «Методических рекомендациях для медицинских сестер кабинетов хронической сердечной недостаточности» [9]. Во время телефонных визитов средний медицинский персонал задавал пациентам вопросы:

1. Нарастала ли у Вас одышка? Одышка усиливалась в положении лежа?
2. Нарастали ли у Вас отеки?
3. Увеличился за последнюю неделю Ваш вес?

4. Какие у Вас были значения артериального давления и частота пульса в течение последней недели (месяца)?

5. Беспокоили Вас сердцебиение или перебои в работе сердца чаще, чем обычно?

6. Регулярно ли Вы принимали лекарственные препараты, рекомендованные кардиологом? Если нет, то почему?

7. Изменилась ли переносимость привычных физических нагрузок?

При проведении телефонных визитов оценивались медицинскими сотрудниками дневники самоконтроля, в которые пациенты вносили показатели веса, артериального давления, частоту сердечных сокращений (утром и вечером), и осуществлялся контроль диуреза.

Средний медицинский персонал, выполняющий телефонные визиты, был подготовлен и обладал знаниями по вопросам ведения пациентов с ХСН, о порядке оказания сестринской помощи пациентам в зависимости от степени тяжести заболевания, о видах и методах реабилитации больных с ХСН [9].

В исследовании через один год оценивался статус пациента: «жив/смерть», количество обращений за медицинской помощью в связи с декомпенсацией ХСН (прием амбулаторного врача, вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП), госпитализации).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (разработчик – StatSoft.Inc). Нормальность распределения данных проверялась на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). В случае связанных выборок, различия количественных показателей оценивались с помощью критерия Вилкоксона. В случае несвязанных выборок различия количественных показателей для двух групп оценивались по критерию Стьюдента. Качественные показатели представлены частотами в процентах. При оценке различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим применением χ^2. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение 0,05.

Результаты

По результатам телефонных визитов у 14 из 54 пациентов группы активного контроля после опроса было рекомендовано вызвать бригаду СМП. Воспользовались данной рекомендацией 10 пациентов, при этом 5 из 10 пациентов были госпитализированы. Остальные 5 пациентов посетили в ближайшие дни врача-кардиолога в поликлинике государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово. В течение всего 6-месячного периода наблюдения 29 пациентам во время телефонного визита давались рекомендации амбулаторного посещения врача-кардиолога.

В целом, в группе активного контроля за 6 месяцев наблюдения по причине декомпенсации ХСН зарегистрировано 10 случаев вызова бригады СМП, 5 госпитализаций, 25 незапланированных амбулаторных визитов к врачу-кардиологу. Летальных исходов за период наблюдения зарегистрировано не было.

Таблица 1. Исходные характеристики групп (M ± σ; %)
Table 1. Initial characteristics of the groups (M ± σ; %)

Показатели / Parameters	Группа активного контроля / Active control group, n = 54 (100%)	Группа традиционного наблюдения / Traditional surveillance group, n = 54 (100%)	p-уровень / p-value
Возраст, лет / Age, years	69,53 ± 17,68	68,38 ± 16,52	0,73
Пол (женский) / Gender (female)	24 (44,4%)	28 (41,8%)	0,44
ИМ в анамнезе / MI	45 (83,3%)	48 (88,8%)	0,40
АГ / AH	50 (92,6%)	52 (96,3%)	0,40
ОНМК в анамнезе / Stroke	4 (7,4%)	5 (9,2%)	0,73
СД 2 типа / DM 2 type	30 (55,5%)	28 (51,8%)	0,70
ФП / AF	10 (18,5%)	12 (22,2%)	0,63
ФВ ЛЖ / LV EF	34,8 ± 3,8	33,5 ± 4,0	0,09
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg	112,5 ± 12,5	110,2 ± 11,3	0,31
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg	72,5 ± 9,2	70,5 ± 8,5	0,24
ЧСС уд. в мин (при ФП для желудочков) / HR, bpm	92,0 ± 10,5	98,2 ± 11,3	0,30
Инвалидность II–III группы / Disability groups II–III	38 (70,4%)	42 (77,8%)	0,38

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечный сокращений.*
Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; DBP – diastolic blood pressure; DM – diabetes mellitus; HR – heart rate; LV EF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; SBP – systolic blood pressure.*

В группе традиционного наблюдения за первые 6 месяцев после индексной госпитализации зафиксировано 18 вызовов бригады СМП, 16 госпитализаций и 29 незапланированных амбулаторных визитов к врачу-кардиологу по причине декомпенсации ХСН.

Последующие 6 месяцев выявлено: в группе активного контроля развитие 3 случаев летального исхода (2 – острая декомпенсация СН, 1 – острый коронарный синдром), в группе традиционного наблюдения развитие 5 случаев летального исхода (1 – острое нарушение мозгового кровообращения, 1 – острый инфаркт миокарда, 3 – острая декомпенсация сердечной недостаточности); в группе активного контроля с применением телефонных визитов и традиционного наблюдения, соответственно, зафиксированы: эпизоды вызовов бригады СМП 12 и 17, эпизоды госпитализаций – 10 и 19, незапланированные амбулаторные визиты к врачу-кардиологу – 13 и 19 (табл. 2).

Статистически значимые различия в группах сравнения регистрировались только по количеству госпитализаций как в первое, так и второе полугодие.

Во время телефонных визитов оценивали приверженность пациентов к терапии, а именно, у всех опрашиваемых пациентов уточняли факт приема препаратов и их дозы. На рис. 1 и 2 отображена динамика количества принимаемых лекарственных препаратов, в рамках 4-х компонентной терапии ХСН, включающей применение препаратов, влияющих на активность ренин-ангиотензиновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа [11].

Кроме того, ретроспективно оценивали количество препаратов, принимаемых пациентом накануне госпитализации и рекомендованных при выписке из стационара. Закономерно, недостаточная терапия регистрировалась у пациентов двух групп накануне госпитализации; максимальному количе-

Таблица 2. Сравнительный анализ неблагоприятных исходов в группах
Table 2. Comparative analysis of adverse outcomes in groups

№	Показатели / Parameters	Группа активного контроля / Active control group, n = 54 (100%)	Группа традиционного наблюдения / Traditional surveillance group, n = 54 (100%)	p-уровень / p-value
Первое полугодие / The first half of the year				
1.	Вызов **СМП** / Calling of **EMC**	10 (18,5%)	18 (33,3%)	0,08
2.	**Госпитализации** / **Hospitalization**	5 (9,3%)	16 (29,6%)	0,01
3.	Амбулаторный визит / Outpatient visit	25 (46,3%)	29 (53,7%)	0,44
Второе полугодие / The second half of the year				
1.	Вызов **СМП** / Calling of **EMC**	12 (22,2%)	17 (31,5%)	0,28
2.	**Госпитализации** / **Hospitalization**	10 (18,5%)	19 (35,2%)	0,05
3.	Амбулаторный визит / Outpatient visit	13 (24,0%)	19 (35,2%)	0,21
4.	Смерть / Death	3 (5,5%)	5 (9,3%)	0,46

Примечание: *СМП – скорая медицинская помощь.*
Note: *EMC – emergency medical care.*

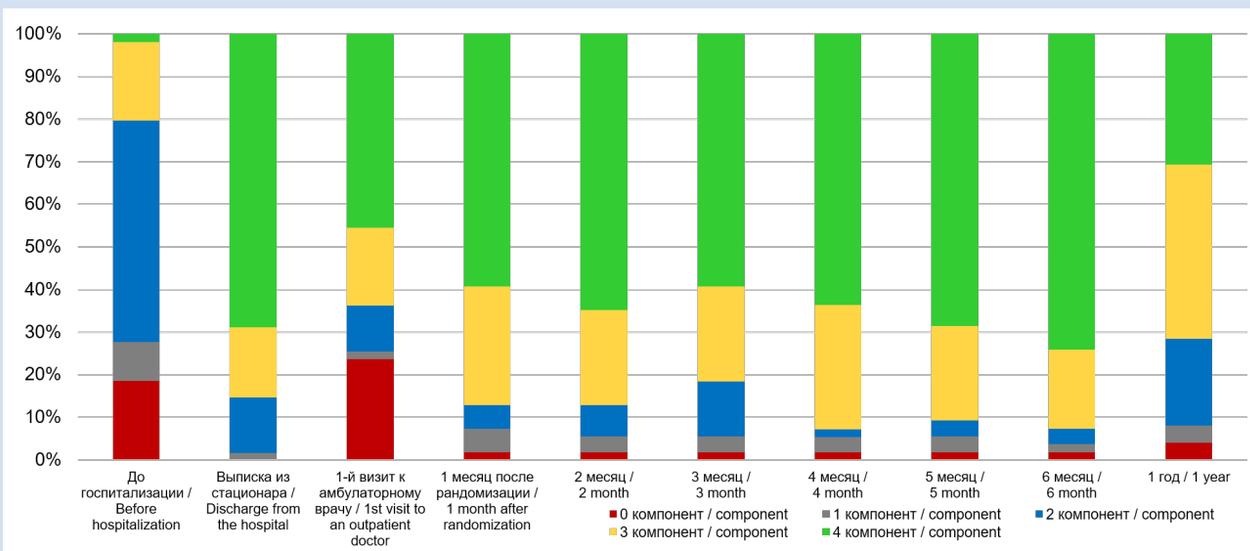


Рисунок 1. Применение 4-х компонентной медикаментозной терапии у пациентов группы активного контроля (телефонные визиты, выполняемые медицинскими сестрами (братьями))
Figure 1. The use of 4-component drug therapy in patients of the active control group (telephone “visits” performed by nurses (brothers))

ству пациентов при выписке из стационара рекомендована 4-х компонентная терапия (42 (77,7%) пациентам группы активного контроля и 40 (74,1%) больным группы традиционного наблюдения; p > 0,05). Следует отметить, что среди обследуемых у 12 пациентов требовалась консультация эндокринолога для решения вопроса о назначении ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, эти пациенты не вошли в анализ приверженности к лечению.

В двух группах произошли «потери» эффективности терапии на этапе выписки из стационара – первого контакта с амбулаторным врачом (46,3% пациентов группы активного контроля и 44,4% пациентов традиционного наблюдения сохранили 4-х компонентную терапию, p > 0,05). Более того, 18,5% пациентов группы активного контроля и 22,2% пациентов группы традиционного наблюдения полностью прекратили прием препаратов при выписке из стационара (p > 0,05). Главная причина отказа от терапии – несвоевременность приобретения медикаментозных препаратов. Вместе с тем, телефонные визиты пациентам на протяжении 6 месяцев постстационарного наблюдения, выполняемые медицинскими сестрами (братьями), позволили увеличить долю пациентов, принимающих 4-х компонентную терапию до 74,1%, в то время как в группе традиционного наблюдения этот показатель остался низким – 29,6% (p < 0,0001).

Совокупная доля пациентов, принимающих 3 и более препаратов в группе активного контроля на протяжении 6 месяцев превышала более 90%, в то время как в группе традиционного наблюдения составила всего лишь 46,3% (p < 0,0001).

Через 1 год после выписки при индексной госпитализации (через 6 месяцев после завершения этапа активного контроля) регистрировалось существенное снижение доли пациентов, принимающих 4-х компонентную терапию. Так, если в конце периода активного наблюдения 74,1% пациентов принимали 4-х компонентную терапию, то через год их доля составила 27,8% (p = 0,003); в группе традиционного наблюдения конце 6 месяцев 29,6% пациентов принимали 4-х компонентную терапию, через год данный показатель составил 16,7% пациентов (p = 0,165). Данный факт демонстрирует положительный эффект активного ведения пациентов с использованием телефонного мониторинга.

Обсуждение

Важность представленных данных определяется, прежде всего, высокой значимостью проблемы ведения пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка, сопровождающихся высоким уровнем смертности и повторными госпитализациями. Фенотип таких пациентов часто ассоциирован с ишемическим генезом кардимиопатии, высокой долей коморбидности [10].

При этом именно для данной категории пациентов в настоящее время существует убедительная база по использованию жизнеспасающей терапии. Краеугольным камнем в лечении пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка рассматривается 4-х компонентная медикаментозная терапия [11]. Тем не менее, остаются значительные пробелы в использовании целевой 4-х компонентной терапии. В исследовании CHAMP-HF, отражающем приверженность амбулаторных пациентов к терапии выяснилось, что только 17,5% пациентов получили целевые дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста рецепторов ангиотензина II, 14% – препараты ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, 28% принимали бета-адреноблокатор и менее 1% – получили целевые дозы всех 4 препаратов одновременно [12]. Только 42% выписанных пациентов после госпитализации получают полноценную терапию [13].

Представленные в настоящем исследовании данные отражают приверженность к терапии у российских пациентов. Так, до госпитализации только

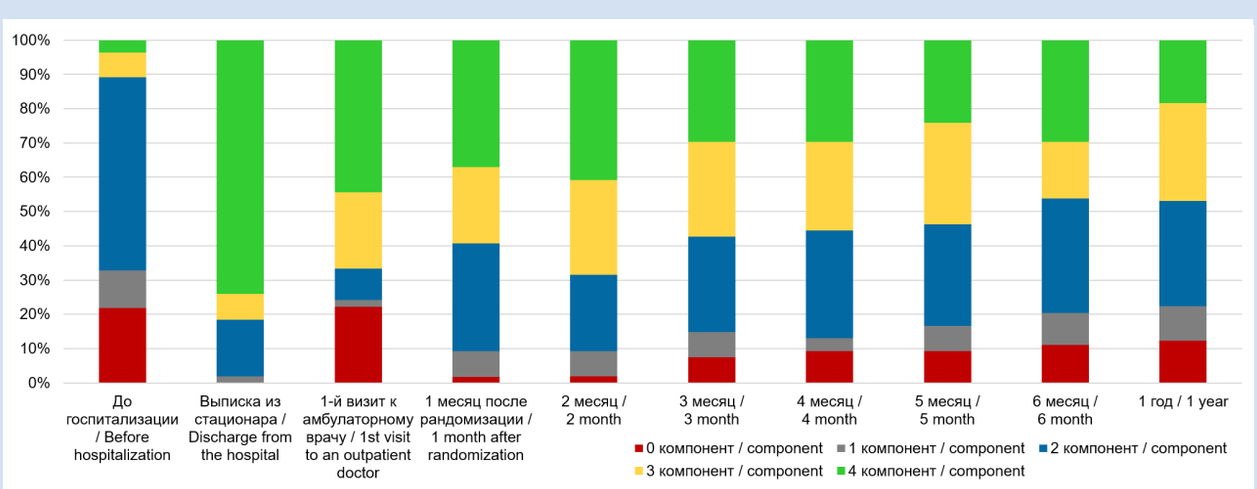


Рисунок 2. Применение 4-х компонентной медикаментозной терапии у пациентов группы традиционного наблюдения
Figure 2. The use of 4-component drug therapy in patients of the traditional follow-up group

3 (2,8%) из включенных пациентов принимали 4-х компонентную терапию, 3 из 4 препаратов принимали 14 (12,9%) пациентов, 2 препарата – 58 (53,7%) и наконец, по 1 препарату – 11 (10,2%) пациентов. Практически 20% пациентов до госпитализации не принимали какой-либо терапии, рекомендованной для пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка. Закономерно, в период госпитализации терапия была оптимизирована и 82 (76,0%) пациента выписаны на 4-х компонентной терапии, а 14 (13,0%) – на 3-х компонентной терапии. Основные потери в приеме эффективной терапии развиваются сразу после выписки из стационара. И в настоящем исследовании это проявилось тем, что на первом амбулаторном визите к врачу лишь 71 (65,7%) пациент сохранили прием 4-х и 3-х компонентной терапии.

В ряде зарубежных исследований и мета-анализах продемонстрирована эффективность участия медицинских сестер в процессе наблюдения за пациентами с ХСН. Так, в мета-анализе Marques с соавторами [14] продемонстрирована роль среднего медицинского персонала в процессе образования и наблюдения за пациентами с ХСН после эпизода декомпенсации, потребовавшей госпитализации. Авторы демонстрируют эффективность такого подхода в виде снижения риска повторных госпитализаций на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,54–0,75) $p < 0,01$) и снижение смертности на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) $p < 0,01$) при активном домашнем визите после эпизода госпитализации и серии телефонных звонков, выполняемых медицинскими сестрами. При этом отсутствует единое понимание необходимой длительности таких программ. В цитируемом мета-анализе визиты на дом к пациенту выполнялись в течение первого месяца (в среднем 4 визита к пациенту) после выписки из стационара, а телефонные «визиты» в течение от 3 до 18 месяцев (от 4 до 18 звонков за период наблюдения).

В исследовании Patricia L. Harrison с соавторами продемонстрирована высокая эффективность именно телефонных звонков, выполняемых в течение первых дней после выписки из стационара. Пациенты, получившие телефонные звонки в течение первых 14 дней после выписки из стационара в 1,3 раза реже повторно госпитализировались в течение 30 дней после выписки из стационара [15].

При проведении дистанционного патронажа медицинской сестрой было показано [16] снижение риска смерти на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,98) и на 35% риска повторных госпитализаций (ОР 0,65; 95% ДИ 0,49–0,86). В тоже время существуют исследования, которые не продемонстрировали статистически значимое влияние телефонного контроля, осуществляемого медицинскими сестрами на показатели повторных госпитализаций [17].

Повторные госпитализации пациентов с ХСН считаются условно предотвратимыми событиями, поэтому профилактика повторных госпитализаций остается основным направлением ухода за пациентами с ХСН и критерием оценки эффективности различных терапевтических стратегий и управленческих решений [18]. Однако снижение числа повторных госпитализаций не может быть рассмотрено отдельно без обсуждения показателей смертности. Поскольку снижение эпизодов госпитализации в сочетании с повышением показателей смертности может отражать снижение доступности в стационарной помощи пациентам с ХСН.

Заключение

Несмотря на растущее количество исследований по участию среднего медицинского персонала в ведении пациентов, страдающих ХСН, все еще существуют значительные пробелы и ограничения. К ним относятся расхождение в основных способах предоставления информации, различия в измерении результатов и методологии оценки. Отсутствуют стандартизированные процедуры и рекомендации для среднего медицинского персонала в управлении ХСН, что затрудняет принятие и масштабирование новых методов ведения данной категории больных.

Результаты исследования представляют реальные доказательства того, что внедрение технологий активного контроля за состоянием пациента с использованием телефонных визитов, выполняемых среднем медицинским персоналом, имеет высокий потенциал в управлении рисками развития неблагоприятных событий у пациентов с ХСН.

Использование телефонных визитов является простым и доступным способом повышения приверженности к лечению как среди медицинского персонала, так и пациентов. При этом данный вид контроля состояния показал высокий потенциал для снижения риска обращений за медицинской помощью в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Конфликт интересов

М.Н. Синькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Горбунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Закутная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Алтымышева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Макаров входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Синькова Маргарита Николаевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры последипломной подготовки и сестринского дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7604-5481

Горбунова Елена Владимировна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2327-2637

Закутная Елизавета Александровна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9225-7636

Алтымышева Ангелина Николаевна, клинический ординатор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-3322-5534

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией моделирования медицинских технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Кемерово, Российская Федерация; директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Information Form

Sinkova Margarita N., PhD, Associate Professor, Department of Postgraduate Training and Nursing, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7604-5481

Gorbunova Elena V., PhD, MD, Leading Researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2327-2637

Zakutnaya Elizaveta A., Cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9225-7636

Altymysheva Angelina N., Clinical Resident, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-3322-5534

Makarov Sergey A., PhD, MD, Head of the Laboratory of Medical Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

СМН – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ААН – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SMN – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZEA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AAN – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

GEV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

МСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MSA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Федоренко А.А., и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. Российский кардиологический журнал. 2020; 12: 146-154 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

2. Bell C.M., Schnipper J.L., Auerbach A.D., Kaboli P.J., Wetterneck T.B., Gonzales D.V., et al. Association of communication between hospital-based physicians and primary care providers with patient outcomes J Gen Intern Med.2009; 24: 381-386. doi: 10.1007/s11606-008-0882-8

3. Ларина В.Н., Замятин К.А., Шерегова Е.Н., Кудинова М.А. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(1): 56-90. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5690

4. Berardinelli D., Conti A., Hasnaoui A., Casabona, E., Martin, B., Campagna, S. et al. Nurse-Led Interventions for Improving Medication Adherence in Chronic Diseases: A Systematic Review. Healthcare 2024; 12: 23-37. doi:10.3390/healthcare12232337

5. Nilsson T., Mokhtari A., Sandgren J., Lundager Forberg J., Olsson de Capretz P., Ekelund U.. Complications in Emergency Department Patients with Acute Coronary Syndrome with Contemporary Care. Cardiology 2024; 149 (6): 523-532. doi: 10.1159/000538637

6. Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Виноградова Н.Г., Рейтблат О.М., Шестова И.И., Анненкова Ж.Е., и др. Телефонный мониторинг больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты опроса среднего медицинского персонала российских клиник. Кардиологический вестник. 2025; 20(2): 54–60. doi:10.17116/Cardiobulletin20252002154

7. Bozkurt B., Ahmad T., Alexander K.M., Baker W.L., Bosak K., Breathett K., et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2023; 29(10): 1412-1451. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006

8. Schulz M., Griese-Mammen N., Schumacher P.M., Anker S.D., Koehler F., Ruckes C., et al. Impact of Pharmacist Telehealth Comanagement for Heart Failure: A Nonrandomized Controlled Study. JACC Adv. 2025; 4 (7): 241-256. doi: 10.1002/ehf2.12904

9. Бойцов С.А., Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Беграмбекова Ю.Л. Методические рекомендации для медицинских сестер кабинета больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 27-54. doi:10.15829/1728-8800-2021-2754

10. Вайсберг А. Р., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра. Российский кардиологический журнал. 2021; 3: 22-28. doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4330

11. Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 11 (29): 251-349. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN WKIDLJ

12. Greene S.J., Butler J., Albert N.M., DeVore A.D., Sharma P.P., Duffy C.I., et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. J Am Coll Cardiol. 2018; 72 (4): 351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.

13. Bozkurt B., Savarese G., Adamsson Eryd S., Bodegård J., Cleland J.G.F., Khordoc C., et al. Mortality, Outcomes, Costs, and Use of Medicines Following a First Heart Failure Hospitalization: EVOLUTION HF. JACC Heart Fail. 2023; 11(10):1320-1332. doi: 10.1016/j.jchf.2023.04.017.

14. Marques C.R.G, de. Menezes A..F, Ferrari Y.A.C, Oliveira A.S, Tavares A..CM, Barreto A.S., Vieira R.CA., da Fonseca C.D., Santana-Santos E. Educational Nursing Intervention in Reducing Hospital Readmission and the Mortality of Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Dev Dis. 2022; 28;9(12):420. doi: 10.3390/jcdd9120420.

15. Harrison P.L., Hara P.A., Pope J.E., Young M.C., Rula E.Y. The impact of postdischarge telephonic follow-up on hospital readmissions. Popul Health Manag. 2011; 14(1):27-32. doi: 10.1089/pop.2009.0076.

16. Van Spall H.G.C, Rahman T., Mytton O., Ramasundarahettige C., Ibrahim Q., Kabali C., et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1427-1443. doi: 10.1002/ejhf.765.

17. Slyer J.T., Concert C.M., Eusebio A.M., Rogers M.E., Singleton J. A systematic review of the effectiveness of nurse coordinated transitioning of care on readmission rates for patients with heart failure. JBI Libr Syst Rev. 2011; 9(15) :464-490. doi: 10.11124/01938924-201109150-00001.

18. Gheorghiade M, V.aduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol. 2013 ;61(4): 391-403. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.

REFERENCES

1. Shlyahto E.V., Zvartau N.E., Villivalde S.V., Yakovlev A.N., Solovyeva A.E., Fedorenko A.A., et al. Znachimost ocenki rasprostranennosti i monitoring ishodov u pacientov s serdechnoi nedostatochnostyu v Rossii. Rossiiskii kardiologicheskii jyrnal. 2020; 12: 146-154 (In Russ) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

2. Bell C.M., Schnipper J.L., Auerbach A.D., Kaboli P.J., Wetterneck T.B., Gonzales D.V., et al. Association of communication between hospital-based physicians and primary care providers with patient outcomes J Gen Intern Med.2009; 24: 381-386. doi: 10.1007/s11606-008-0882-8

3. Larina V.N., Zamyatin K.A., Sheregova E.N., Kydinova M.A. Privergennost lecheniu kak neotemlemii component taktiki vedeniya pecientov s hronicheskoi serdechnoi nedostatochnostyu. Rossiiskii kardiologocheskii jyrnal. 2024; 29 (1): 56-90. (In Russ)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5690

4. Berardinelli D., Conti A., Hasnaoui A., Casabona, E., Martin, B., Campagna, S. et al. Nurse-Led Interventions for Improving Medication Adherence in Chronic Diseases: A Systematic Review. Healthcare 2024; 12: 23-37. doi:10.3390/healthcare12232337

5. Nilsson T., Mokhtari A., Sandgren J., Lundager Forberg J., Olsson de Capretz P., Ekelund U.. Complications in Emergency Department Patients with Acute Coronary Syndrome with Contemporary Care. Cardiology 2024; 149 (6): 523-532. doi: 10.1159/000538637

6. Blankova Z.N., Svirida O.N., Vinogradova N.G., Reitblat O.M., Shestova I.I., Annenkova J.E., et al. Telefonii monitoring bolnih hronicheskoi serdechnoi ntdostatochnostiu. Rezyltati oprosa srednego medicinskogo personala rossiiskih klinik. Kardiologicheskii vestnik. 2025; 20 (2): 54-60. (In Russ)]. doi:10.17116/Cardiobulletin20252002154

7. Bozkurt B., Ahmad T., Alexander K.M., Baker W.L., Bosak K., Breathett K., et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2023; 29(10): 1412-1451. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006

8. Schulz M., Griese-Mammen N., Schumacher P.M., Anker S.D., Koehler F., Ruckes C., et al. Impact of Pharmacist Telehealth Comanagement for Heart Failure: A Nonrandomized Controlled Study. JACC Adv. 2025; 4 (7): 241-256. doi: 10.1002/ehf2.12904

9. Boytsov S.A., Ageev F.T., Blankova Z.N., Svirida O.N., Begrambekova Yu.L. Guidelines for nurses and patients with chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(1): 27-54. (In Russ.)] doi:10.15829/1728-8800-2021-2754

10. Vaisberg A.R., Tarlovskaya E.I., Fomin I.V., Polyakov D.S., Omarova Yu.V. Narysfeniya yglevodnogo obmena y pacientov s hronicheskoi serdechnoi nedostatochnostyu po dannim lokalnogo registra. Rossiiskii kardiologocheskii jyrnal. 2021; 3: 22-28. (In Russ)] doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4330

11. Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Uskach T. M., Ageev F. T., Aronov D. M., Arutyunov G. P., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024; 11 (29): 251-349 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN WKIDLJ

12. Greene S.J., Butler J., Albert N.M., DeVore A.D., Sharma P.P., Duffy C.I., et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. J Am Coll Cardiol. 2018; 72 (4): 351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.

13. Bozkurt B., Savarese G., Adamsson Eryd S., Bodegård J., Cleland J.G.F., Khordoc C., et al. Mortality, Outcomes, Costs, and Use of Medicines Following a First Heart Failure Hospitalization: EVOLUTION HF. JACC Heart Fail. 2023; 11(10):1320-1332. doi: 10.1016/j.jchf.2023.04.017.

14. Marques C.R.G, de. Menezes A..F, Ferrari Y.A.C, Oliveira A.S, Tavares A..CM, Barreto A.S., Vieira R.CA., da Fonseca C.D., Santana-Santos E. Educational Nursing Intervention in Reducing Hospital Readmission and the Mortality of Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Dev Dis. 2022; 28;9(12):420. doi: 10.3390/jcdd9120420.

15. Harrison P.L., Hara P.A., Pope J.E., Young M.C., Rula E.Y. The impact of postdischarge telephonic follow-up on hospital readmissions. Popul Health Manag. 2011; 14(1):27-32. doi: 10.1089/pop.2009.0076.

16. Van Spall H.G.C, Rahman T., Mytton O., Ramasundarahettige C., Ibrahim Q., Kabali C., et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1427-1443. doi: 10.1002/ejhf.765.

17. Slyer J.T., Concert C.M., Eusebio A.M., Rogers M.E., Singleton J. A systematic review of the effectiveness of nurse coordinated transitioning of care on readmission rates for patients with heart failure. JBI Libr Syst Rev. 2011; 9(15) :464-490. doi: 10.11124/01938924-201109150-00001.

18. Gheorghiade M, V.aduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol. 2013 ;61(4): 391-403. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.

Для цитирования: *Синькова М.Н., Горбунова Е.В., Закутная Е.А., Алтымышева А.Н., Макаров С.А., Барбараш О.Л. Эффективность телефонного мониторинга средним медицинским персоналом пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 21-30. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-21-30*

To cite: *Sinkova M.N., Gorbunova E.V., Zakutnaya E.A., Altymysheva A.N., Makarov S.A., Barbarash O.L. Effectiveness of telephone monitoring of patients with chronic heart failure by nurses. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 21-30. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-21-30*

УДК 616.12–008.46
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-31-39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

К.Е. Кривошапова, Е.Д. Баздырев, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В эпоху стремительного старения населения синдром старческой астении стал одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, так как ассоциирован с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, включая снижение функциональных возможностей, повышение частоты обращений за медицинской помощью и уровня смертности.

• В странах с низким и средним уровнем дохода возрастает необходимость выявления и контроля динамики развития «хрупкости» для разработки мер по поддержанию высокого уровня качества жизни стареющего населения.

Цель	Изучить динамику показателей преастении и синдрома старческой астении через три года после проведения первичного планового коронарного шунтирования.
Материалы и методы	В исследование включено 387 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла перед проведением прямой реваскуляризации миокарда. Для выявления преастении и синдрома старческой астении были использованы различные диагностические подходы, такие как многоступенчатый диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 г., опросник «PRISMA-7», критерии фенотипа «хрупкости» L.P. Fried, модифицированный индекс «хрупкости» mFI-5. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0.
Результаты	При анализе клинико-анамнестической характеристики изучаемой выборки был получен классический портрет пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, превалировали мужчины (73,1%), медиана возраста составила 65 [59; 69] лет. Частота встречаемости преастении среди пациентов с ишемической болезнью сердца варьировала от 15,0 до 42,4%, синдрома старческой астении от 22,5 до 71,6%. В течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования проявления патологического старения организма по данным нескольких диагностических подходов могут нарастать в среднем на 5,0–10,0%, при этом значимые различия были получены только при применении европейского опросника «PRISMA-7» (p = 0,045).
Заключение	Прогрессирование старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца через три года после проведения прямой реваскуляризации миокарда по результатам проведенного исследования варьирует в среднем от 5,0 до 10,0%.
Ключевые слова	Преастения • Синдром старческой астении • «Хрупкость» • Многососудистое поражение коронарного русла • Коронарное шунтирование • Динамика

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Маргарита Николаевна Синькова, margoV@inbox.ru, адрес: ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056*

Corresponding author: *Margarita N. Sinkova, margoV@inbox.ru; address: 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056*

CHANGES IN INDICATORS OF FRAILTY IN PATIENTS AFTER DIRECT MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

K.E. Krivoshapova, E.D. Bazdyrev, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• In the era of rapid population aging, frailty has become one of the most significant public health concerns because of the increased risk of adverse outcomes, such as functional decline, greater medical resource utilization, and higher mortality rates.

• In low- and middle-income countries, there is a growing need to identify and monitor the dynamics of frailty in order to develop measures to maintain a high quality of life for ageing populations.

Aim	To study the changes in indicators of pre-frailty and frailty syndrome in patients within three years after primary elective coronary artery bypass grafting.
Methods	The study included 387 patients with multivessel coronary artery disease before undergoing direct myocardial revascularization. Various diagnostic approaches were used to identify pre-frailty and frailty syndrome, such as a multi-stage diagnostic algorithm from the frailty recommendations of the Russian Public Organization «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians» (2020), the «PRISMA-7» questionnaire, the criteria for the Fried frailty phenotype, and the 5-factor modified frailty index (mFI-5). Statistical processing of the results was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.0.0 software.
Results	The results of the analysis of the clinical and anamnestic characteristics of the sample revealed a classic portrait of patients with multivessel coronary artery disease, the majority of patients were men (73.1%), the median age was 65 [59; 69] years. The incidence of pre-frailty among patients with coronary artery disease ranged from 15.0 to 42.4%, and the incidence of frailty syndrome ranged from 22.5 to 71.6%. Within three years after elective coronary bypass surgery, according to several diagnostic approaches, the manifestations of pathological aging of the body can increase by an average of 5.0–10.0%, whereas using European «PRISMA-7» questionnaire revealed significant differences (p = 0.045).
Conclusion	The progression of frailty in patients with coronary artery disease three years after direct myocardial revascularization varies on average from 5.0 to 10.0% according to the results of the study.
Keywords	Pre-frailty • Frailty syndrome • «Frail» • Multivessel coronary artery disease • Coronary artery Bypass grafting • Dynamics

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ДИ	–	доверительный интервал	ТИА	–	транзиторная ишемическая атака
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца	ТП	–	трепетание предсердий
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения	ФК	–	функциональный класс
ССА	–	синдром старческой астении	ФП	–	фибрилляция предсердий
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания	ЭКС	–	электрокардиостимулятор

Введение

Синдром старческой астении (ССА) концептуализируется как состояние сниженного физиологического резерва и нарушенной способности организма поддерживать гомеостаз в результате множественных дефицитов, накопленных в процессе старения [1]. Старческая астения увеличивает риск многочисленных неблагоприятных исходов, включая инвалидность, падения и смерть [2]. Распространенность «хрупкости» увеличивается с возрастом [3], тем не менее многие долгожители сохраняют функциональную активность [4]. Результаты исследований подтверждают неоднородность динамики ССА [5]. В ранее проведенных работах, с использованием различных подходов к диагностике «хрупкости», были выявлены вариативные тенденции развития старческой астении от относительно стабильных до быстро прогрессиру-

ющих [6, 7]. При этом до сих пор не было проведено исследований, посвященных изучению патофизиологических особенностей, лежащих в основе различной скорости эволюции патологического старения организма [5, 7]. По данным ряда исследований было выявлено, что проявления старческой астении могут также встречаться среди населения среднего возраста и по предположениям экспертов данная категория пациентов находится в зоне риска стремительного прогрессирования «хрупкости» особенно в пожилом и старческом возрасте [8]. В связи с чем раннее выявление и своевременная коррекция патологического старения организма среди населения среднего возраста может быть более эффективна по сравнению со стратегиями, направленными исключительно на население пожилого и старческого возраста.

Число исследований, посвященных изучению роли старческой астении для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), растет с каждым годом, как и распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы среди населения пожилого и старческого возраста [9–12]. По мнению экспертов, анализ единых патофизиологических звеньев, лежащих в основе формирования ССА и ССЗ, позволит разработать новые подходы к профилактике и лечению различных кардиоваскулярных заболеваний у населения пожилого и старческого возраста. В ранее проведенных работах было обнаружено, что преастения и старческая астения увеличивают риски развития ССЗ [13, 14]. Однако данные исследования были сосредоточены на исходном состоянии «хрупкости», не принимая во внимание траекторию эволюции ССА в течение длительного периода наблюдения. При этом изучение изменений в динамике патологического старения организма может отражать комплексные биологические ассоциации, в том числе динамический синергизм «хрупкости» с кардиоваскулярными заболеваниями. Недавно появились результаты исследований, свидетельствующие о возможности регресса старческой астении при применении ряда вмешательств, что требует дальнейшего изучения [15, 16]. Высокие риски формирования ССЗ среди «хрупких» пациентов свидетельствуют о необходимости выявления и коррекции старческой астении в практике кардиолога. Крайне важным является анализ ассоциаций между динамикой изменений ССА и вероятностью развития сердечно-сосудистых событий. Изучение моделей развития старческой астении имеет решающее значение для раннего выявления корректируемых факторов риска и разработки эффективных профилактических стратегий для повышения качества жизни населения пожилого и старческого возраста. В связи с вышеизложенным наше **исследование было направлено** на оценку динамики показателей преастении и ССА у пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий в течение трех лет после проведения прямой реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В окончательный анализ вошло 387 пациентов с коронарным атеросклерозом, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) для проведения планового первичного коронарного шунтирования. В ранее опубликованных статьях более подробно представлены материалы и методы исследования, а также критерии включения и исключения [17, 18]. Для верификации показателей преастении и ССА в исследовании был использован диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 г. [19], модернизированный индекс «хрупкости» mFI-5 [20], европейский опросник «PRISMA-7» [21] и пять критериев фенотипа «хрупкости» L.P. Fried [22]. Динамика изменений физиологического резерва организма у пациентов изучаемой выборки была оценена через три года после проведения оперативного вмешательства.

К ограничениям исследования относится использование различных критериев для скрининга «хрупкости», в связи с отсутствием «золотого» стандарта диагностики старческой астении во всем мире.

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом НИИ КПССЗ, протокол № 3, 26.02.2018 г.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (%). Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для двух независимых групп применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $\leq 0{,}050$.

Результаты

По результатам первичного статистического анализа был выявлен классический портрет пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий, медиана возраста составила 65 [59; 69] лет, превалировали мужчины (73,1%). В анамнезе пациентов изучаемой выборки преобладала артериальная гипертензия, стенокардия I–II функционального класса и хроническая сердечная недо-

статочность I–II функционального класса, а также часто встречался атеросклероз брахиоцефальных артерий и постинфарктный кардиосклероз. Заболевания артерий нижних конечностей верифицированы среди 32,0% пациентов. У каждого второго пациента были диагностированы нарушения углеводного обмена. В 20,0% случаев ранее проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 11,0% пациентов (*таблица*) [23].

Затем был проведен анализ частоты встречаемости патологического старения организма у пациентов перед плановым коронарным шунтированием с помощью нескольких диагностических подходов. Так, при использовании скринингового алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении 2020 г. к условно здоровым лицам было отнесено 48,3% (187 человек) пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий, преастения выявлена лишь в 15,0% (58 человек) случаев, а ССА встречался среди 36,7% (142 человека) пациентов. По данным европейского опросника «PRISMA-7» 22,5% (87 человек) пациентов были категоризированы как «хрупкие». Критерии фенотипа «хрупкости» L.P. Fried позволили выявить 42,4% (164 человека) «прехрупких» и 32,3% (125 человек) «хрупких» пациентов. В случае применения модернизированного индекса «хрупкости» mFI-5 был получен достаточно высокий процент распространенности ССА – 71,6% (277 человек), что скорее всего обу-

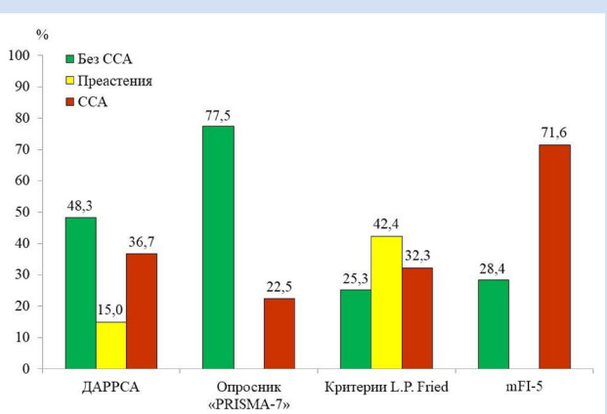
Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца
Baseline clinical and anamnestic characteristics of patients with stable coronary artery disease

Показатель / Descriptor	Характеристика пациентов / Characteristics of patients (n = 387)
Средний возраст, лет / Mean age, years, Me [Q1; Q3]	65 [59; 69]
Мужчины / Men, n (%)	283 (73,1)
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m², Me [Q1; Q3]	29,3 [26,6; 32,1]
Курильщик / Smoking, n (%)	179 (46,3)
Давность ИБС, лет / Duration of CAD, years, Me [Q1; Q3]	2 [1; 5]
Стенокардия I–II ФК / FC I–II angina, n (%)	311 (80,4)
Стенокардия III ФК / FC III angina, n (%)	76 (19,6)
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiac sclerosis, n (%)	221 (57,1)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Atherosclerosis of the extracranial branchiocephalic arteries, n (%)	232 (59,9)
ХСН I–II / CHF I–II, n (%)	355 (91,7)
ХСН III / CHF III, n (%)	32 (8,3)
ЧКВ в анамнезе / PCI in history, n (%)	73 (18,9)
ТИА/ОНМК в анамнезе / TIA/ACD in history, n (%)	43 (11,1)
Каротидная эндартерэктомия в анамнезе / Carotid endarterectomy in history, n (%)	4 (1,0)
Язвенная болезнь / Ulcer disease, n (%)	18 (4,7)
АГ / AH, n (%)	323 (83,5)
ФП/ТП в предоперационном периоде / AFL/AFib in preoperative period, n (%)	44 (11,4)
Имплантация ЭКС в анамнезе / Pacemaker implantation in history, n (%)	2 (0,5)
СД 2 типа / Type 2 DM, n (%)	98 (25,3)
Нарушение толерантности к глюкозе / Impaired glucose tolerance, n (%)	74 (19,1)
Заболевания артерий нижних конечностей / Peripheral artery disease, n (%)	124 (32,0)
ХБП / CKD, n (%)	48 (12,4)
Бронхиальная астма / Bronchial asthma, n (%)	12 (3,1)
Хронический бронхит / Chronic bronchitis, n (%)	27 (7,0)
ХОБЛ / COPD, n (%)	17 (4,4)
Стеноз ствола ЛКА / LCA stenosis, n (%)	86 (22,2)
Количество пораженных артерий, шт. / Number of diseased coronary arteries, pcs, Me [Q1; Q3]	2 [2; 3]

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ЛКА – левой коронарной артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТП – трепетание предсердий; ФК – функциональный класс; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭКС – электрокардиостимулятор.*
Note: *ACD – acute cerebrovascular disease; AFib – atrial fibrillation; Aflu – atrial flutter; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; FC – functional class; LCA – left coronary artery; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack.*

словлено высоким уровнем коморбидности изучаемой категории пациентов (*рисунок*).

Все пациенты изучаемой выборки подверглись первичному плановому коронарному шунтированию с использованием искусственного кровообращения согласно стандартным протоколам. Госпитальная летальность составила 1,5% (6 человек). За весь период наблюдения в исследовании было зафиксировано еще 59 смертельных исходов (15,5%) от различных причин преимущественно среди «хрупких» пациентов, отследить судьбу 43 пациентов (11,1%) не удалось, в окончательный анализ вошло 279 человек. Следующий этап заключался в повторной оценке статуса пациентов изучаемой выборки с помощью диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении 2020 г., модернизированного индекса «хрупкости» mFI-5, европейского опросника «PRISMA-7» и пяти критериев фенотипа «хрупкости» L.P. Fried. Использование многоступенчатого диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении 2020 г. показало, что число пациентов с преастенией увеличилось на 5,1% (58 (15,0%) человек – 1 этап наблюдения и 56 (20,1%) человек – 2 этап наблюдения, p = 0,525), при этом количество «хрупких» пациентов осталось прежним (142 (36,7%) и 98 (35,1%) соответственно, p = 0,525). По данным европейского опросника «PRISMA-7» число пациентов с ССА значимо возросло (87 (22,5%) и 107 (38,4%) соответственно, p = 0,045). При применении критериев «хрупкости» L.P. Fried явной динамики в распространённости преастении (164 (42,4%) и 119 (42,7%) соответственно, p = 0,129) и старческой астении выявлено не было (125 (32,3%) и 98 (35,1%) соответственно, p = 0,129). При использовании модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5 статистически значимых различий в группах сравнения обнаружено не было (277 (71,6%) и 198 (71,0%) соответственно, p = 0,205).



Распространенность преастении и синдрома старческой астении по данным различных диагностических подходов среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла

Примечание: *ДАРРСА – многоступенчатый диагностический алгоритм из клинических рекомендаций по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 г.*

The prevalence of pre-frailty and frailty in patients with multivessel coronary artery disease taking into account several diagnostic approaches

Note: *DFCRF – multi-stage diagnostic framework based on the clinical recommendations on frailty developed by the «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians» in 2020.*

Таким образом, была установлена отрицательная динамика показателей старческой астении в течение трех лет после проведения прямой реваскуляризации миокарда, которая в среднем составила 5,0–10,0%, значимые различия были получены только при применении европейского опросника «PRISMA-7» (p = 0,045).

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе проведения нашего исследования, несколько отличаются от данных ранее проведенных работ. Так, в исследовании C. Fogg и соавторов [24] распространенность ССА закономерно увеличивалась с возрастом, затрагивая 10,0% населения в возрасте от 50 до 64 лет и 43,7% населения старше 65 лет. В исследовании, проведенном в Японии среди населения со средним возрастом 71,6 ± 4,6 года, из 621 условно здорового участника в 25,4% случаев наблюдалось быстрое развитие старческой астении в период с 2012 г. по 2016 г., что в первую очередь было ассоциировано с пожилым возрастом, более высоким баллом по опроснику Kihon, который применялся для скрининга «хрупкости» в условиях первичной медицинской помощи, более низкой информированностью по вопросам охраны здоровья граждан, психическими расстройствами и отсутствием социальной помощи [25]. В работе Q.L. Xue и коллег [26] в период с 2011 г. по 2018 г. было проведено наблюдение за 2 557 условно здоровыми пожилыми людьми, которое позволило обнаружить нелинейную связь между большим количеством критериев «хрупкости» и увеличением риска смертности, с заметным ускорением риска после накопления всех критериев «хрупкости» (32,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 15,7–67,5). Кроме того, риск смертельного исхода в течение одного года наблюдения утроился, а вероятность регресса уменьшилась вдвое среди тех, у кого было пять критериев «хрупкости», по сравнению с теми, у кого было три или четыре критерия «хрупкости» по фенотипу L.P. Fried При этом 50%-ное увеличение риска развития смертельного исхода было ассоциировано с выявлением старческой астении без преастении в анамнезе (1,51, 95% ДИ: 1,20–1,90). Авторы исследования сделали вывод о том, что наличие всех пяти критериев «хрупкости» свидетельствует о быстром течении патологического старения организма к необратимым изменениям.

В условиях быстрого роста числа населения пожилого и старческого возраста в странах с низким

и средним уровнем дохода возрастает необходимость выявления и контроля динамики развития «хрупкости» для разработки мер по поддержанию здоровья и высокого уровня качества жизни стареющего населения. ССА, несомненно, подвержен как прогрессу, так и регрессу. Так, в исследовании с длительным периодом наблюдения (с 2018 г. по 2021 г.) проявления «хрупкости» уменьшились в 28,8% случаев, при этом прогрессирование патологического старения было выявлено в 16,6% случаев [27]. В недавно проведенном исследовании среди населения со средним возрастом 71,0 ± 6,1 год в течение трех лет был выявлен регресс старческой астении в 28,3% случаев, 29,8% остались стабильно «хрупкими» и среди 41,9% пациентов были выявлены критерии стремительного развития патологического старения организма. При этом была обнаружена значимая связь между способностью восстанавливаться после психологических травм и формированием «хрупкости», особенно когда исходные баллы старческой астении были не менее 3 (β, −0,136 [95% ДИ: −0,214 до −0,057] против −0,020 [95% ДИ: −0,052 до 0,012], p < 0,001). Аналогичная связь наблюдалась между способностью восстанавливаться после психологических травм и регрессом старческой астении (1,28, 95% ДИ: 1,05–1,57) [28]. Прогрессирование ССА ассоциировано с риском развития различных ССЗ, соответственно регресс снижает риск возникновения кардиоваскулярных заболеваний [29]. В исследовании Y. Gong и соавторов [30] среди пациентов со средним возрастом 77,3 ± 7,2 года в 60,0% случаев наблюдалось стремительное течение старческой астении, а у 40,0% был выявлен регресс «хрупкости» в течение медианного периода наблюдения – 2,4 года. Также у лиц с прогрессированием ССА был более высокий риск возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (MACCE) (1,31, 95% ДИ: 1,31–1,31), смертности от всех причин (1,34, 95% ДИ: 1,34–1,34), острого инфаркта миокарда (1,08, 95% ДИ: 1,07–1,09), декомпенсация сердечной недостаточности (1,30, 95% ДИ: 1,29–1,30), ишемического инсульта (1,14, 95% ДИ: 1,14–1,15). Стремительное течение старческой астении ассоциировано с быстрым развитием когнитивных нарушений, при этом основными предикторами данных тенденций являются низкий уровень образования и сахарный диабет 2 типа в анамнезе [31]. Не менее важным предиктором раннего формирования и быстрого прогрессирования «хрупкости» является инсулинорезистентность, так пациенты с инсулинорезистентностью имеют более высокий уровень распространённости старческой астении (1,55, 95% ДИ: 1,05–2,30, p = 0,028) [32]. В крупном мета-анализе исследований, посвященных изучению особенностей эволюции «хрупкости», была отмечена важная роль социально-демографических факторов, заболеваний головного мозга, а также сопутствующих патологий в скорости развития старческой астении [5]. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей динамики патологического старения организма.

Заключение

Процент распространённости преастении и ССА среди населения пожилого и старческого возраста достаточно высок, при этом скорость снижения физиологического резерва организма может быть крайне вариабельна. В связи с чем необходимо не только разработать комплексный подход к ранней диагностике старческой астении в различных возрастных группах населения, но и внедрить в амбулаторную практику стратегии по первичной и вторичной профилактике патологического старения организма.

Конфликт интересов

К.Е. Кривошапова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш)», № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022 г.

Информация об авторах

Кривошапова Кристина Евгеньевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Author Information Form

Krivoshapova Kristina E., PhD, Researcher at the Laboratory of Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Bazdyrev Evgeny D., PhD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ККЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЕД – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KKE – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BED – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoogendijk E.O., Afilalo J., Ensrud K.E., Kowal P., Onder G., Fried L.P. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet. 2019; 394 (10206): 1365-75. doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6

2. Walston J., Bandeen-Roche K., Buta B., Bergman H., Gill T.M., Morley J.E., et al. Moving Frailty Toward Clinical Practice: NIA Intramural Frailty Science Symposium Summary. J Am Geriatr Soc. 2019; 67 (8): 1559-64. doi:10.1111/jgs.15928

3. Mitnitski A.B., Song X., Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59 (6): M627-32. doi:10.1093/gerona/59.6.m627

4. Ayers E., Barzilai N., Crandall J.P., Milman S., Verghese J. Association of Family History of Exceptional Longevity With Decline in Physical Function in Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72 (12): 1649-55. doi:10.1093/gerona/glx053

5. Welstead M., Jenkins N.D., Russ T.C., Luciano M., Muniz-Terrera G. A Systematic Review of Frailty Trajectories: Their Shape and Influencing Factors. Gerontologist. 2021; 61 (8): e463-e475. doi:10.1093/geront/gnaa061

6. Stow D., Matthews F.E., Hanratty B. Frailty trajectories to identify end of life: a longitudinal population-based study. BMC Med. 2018; 16 (1): 171. doi:10.1186/s12916-018-1148-x

7. O’Caoimh R., Galluzzo L., Rodríguez-Laso Á., Van der Heyden J., Ranhoff A.H., Carcaillon-Bentata L., et al. Transitions and trajectories in frailty states over time: a systematic review of the European Joint Action ADVANTAGE. Ann Ist Super Sanita. 2018; 54 (3): 246-52. doi:10.4415/ANN_18_03_12

8. Loecker C., Schmaderer M., Zimmerman L. Frailty in Young and Middle-Aged Adults: An Integrative Review. J Frailty Aging. 2021; 10 (4): 327-333. doi:10.14283/jfa.2021.14

9. Crea F. The Atlas of cardiovascular disease in Europe and a focus on frailty and cardiovascular risk. Eur Heart J. 2022; 43 (8): 703-705. doi:10.1093/eurheartj/ehac066

10. Damluji A.A., Cohen M.G. The influence of frailty on cardiovascular disease: the time for a «Frailty Academic Research Consortium» is now! Circ Cardiovasc Interv. 2022; 15: e011669. doi:10.1161/circinterventions.121.011669

11. Orkaby A.R. Moving beyond chronological age: frailty as an important risk factor for cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021; 42 (37): 3866-3868. doi:10.1093/eurheartj/ehab481

12. Ijaz N., Buta B., Xue Q.L., Mohess D.T., Bushan A., Tran H., et al. Interventions for frailty among older adults with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 482-503. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.029

13. Shrauner W., Lord E.M., Nguyen X.T., Song R.J., Galloway A., Gagnon D.R., et al. Frailty and cardiovascular mortality in more than 3 million US veterans. Eur Heart J. 2022; 43: 818-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab850

14. Chen L., Li X., Lv Y., Tan X., Zhong V.W., Rong S., et al. Physical frailty, adherence to ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. Age Ageing. 2023; 52 (1): afac311. doi:10.1093/ageing/afac311

15. Travers J., Romero-Ortuno R., Langan J., MacNamara F., McCormack D., McDermott C., et al. Building resilience and reversing frailty: a randomised controlled trial of a primary care intervention for older adults. Age Ageing. 2023; 52 (2): afad012. doi:10.1093/ ageing/afad012

16. Quach J., Theou O., Pérez-Zepeda M.U., Godin J., Rockwood K., Kehler D.S. Effect of a physical activity intervention and frailty on frailty trajectory and major mobility disability. J Am Geriatr Soc. 2022; 70 (10): 2915-2924. doi:10.1111/jgs.17941

17. Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А., Масенко В.Л., Григорьева И.И., Коков А.Н., и др. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020; 1 (19): 6-10. doi:10.33667/2078-5631-2020-19-6-10

18. Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л., Вегнер Е.А., Зинец М.Г., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода при проведении коронарного шунтирования. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022; 64 (2): 161-168. doi:10.24022/0236-2791-2022-64-2-161-168

19. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К.,

Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (1): 11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46

20. Luo J., Carter G.C., Agarwal J.P., Kwok A.C. The 5-Factor Modified Frailty Index as a Predictor of 30-day Complications in Pressure Ulcer Repair. J Surg Res. 2021; 265: 21-26. doi:10.1016/j.jss.2021.03.011

21. Raîche M., Hébert R., Dubois M.F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. Arch Gerontol Geriatr. 2008; 47 (1): 9-18. doi:10.1016/j.archger.2007.06.004

22. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology. Series A. Biological sciences and medical sciences. 2001; 56 (3): M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

23. Кривошапова К.Е., Цыганков Д.А., Цыганкова Д.П., Барбараш О.Л. Распространенность преастении и синдрома старческой астении у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023; 12 (4S): 25-33. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4S-25-33

24. Fogg C., Fraser S.D.S., Roderick P., de Lusignan S., Clegg A., Brailsford S., et al. The dynamics of frailty development and progression in older adults in primary care in England (2006-2017): a retrospective cohort profile. BMC Geriatr. 2022; 22 (1): 30. doi:10.1186/s12877-021-02684-y

25. Yoshizawa Y., Tanaka T., Takahashi K., Fujisaki-Sueda-Sakai M., Son B.K., Iijima K. Impact of Health Literacy on the Progression of Frailty after 4 Years among Community-Dwelling Older Adults. Int J Environ Res Public Health. 2021; 19 (1): 394. doi:10.3390/ijerph19010394

26. Xue Q.L., Bandeen-Roche K., Tian J., Kasper J.D., Fried L.P. Progression of Physical Frailty and the Risk of All-Cause Mortality: Is There a Point of No Return? J Am Geriatr Soc. 2021; 69 (4): 908-915. doi:10.1111/jgs.16976

27. Goodman-Palmer D., Greig C., Agyapong-Badu S., Witham M.D., Payne C.F., Bountogo M., et al. Frailty progression in adults aged 40 years and older in rural Burkina Faso: a longitudinal, population-based study. Lancet Healthy Longev. 2024; 5 (7): e493-e502. doi:10.1016/S2666-7568(24)00096-5

28. Ye B., Li Y., Bao Z., Gao J. Psychological Resilience and Frailty Progression in Older Adults. JAMA Netw Open. 2024; 7 (11): e2447605. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.47605

29. He D., Wang Z., Li J., Yu K., He Y., He X., et al. Changes in frailty and incident cardiovascular disease in three prospective cohorts. Eur Heart J. 2024; 45 (12): 1058-1068. doi:10.1093/eurheartj/ehad885

30. Gong Y., Song Y., Xu J., Dong H., Kramer D.B., Orkaby A.R., et al. Progression of frailty and cardiovascular outcomes among Medicare beneficiaries. J Am Geriatr Soc. 2024; 72 (10): 3129-3139. doi:10.1111/jgs.19116

31. Howrey B.T., Al Snih S., Middleton J.A., Ottenbacher K.J. Trajectories of Frailty and Cognitive Decline Among Older Mexican Americans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75 (8): 1551-1557. doi:10.1093/gerona/glz295

32. Ke Z., Wen H., Huang R., Xu X., Yang K., Liu W., et al. Long-term insulin resistance is associated with frailty, frailty progression, and cardiovascular disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024; 15 (4): 1578-1586. doi:10.1002/jcsm.13516

REFERENCES

1. Hoogendijk E.O., Afilalo J., Ensrud K.E., Kowal P., Onder G., Fried L.P. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet. 2019; 394 (10206): 1365-75. doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6

2. Walston J., Bandeen-Roche K., Buta B., Bergman H., Gill T.M., Morley J.E., et al. Moving Frailty Toward Clinical Practice: NIA Intramural Frailty Science Symposium Summary. J Am Geriatr Soc. 2019; 67 (8): 1559-64. doi:10.1111/jgs.15928

3. Mitnitski A.B., Song X., Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59 (6): M627-32. doi:10.1093/gerona/59.6.m627

4. Ayers E., Barzilai N., Crandall J.P., Milman S., Verghese J. Association of Family History of Exceptional Longevity With Decline in Physical Function in Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72 (12): 1649-55. doi:10.1093/gerona/glx053

5. Welstead M., Jenkins N.D., Russ T.C., Luciano M., Muniz-Terrera G. A Systematic Review of Frailty Trajectories: Their Shape and Influencing Factors. Gerontologist. 2021; 61 (8): e463-e475. doi:10.1093/geront/gnaa061

6. Stow D., Matthews F.E., Hanratty B. Frailty trajectories to identify end of life: a longitudinal population-based study. BMC Med. 2018; 16 (1): 171. doi:10.1186/s12916-018-1148-x

7. O'Caoimh R., Galluzzo L., Rodríguez-Laso Á., Van der Heyden J., Ranhoff A.H., Carcaillon-Bentata L., et al. Transitions and trajectories in frailty states over time: a systematic review of the European Joint Action ADVANTAGE. Ann Ist Super Sanita. 2018; 54 (3): 246-52. doi:10.4415/ANN_18_03_12

8. Loecker C., Schmaderer M., Zimmerman L. Frailty in Young and Middle-Aged Adults: An Integrative Review. J Frailty Aging. 2021; 10 (4): 327-333. doi:10.14283/jfa.2021.14

9. Crea F. The Atlas of cardiovascular disease in Europe and a focus on frailty and cardiovascular risk. Eur Heart J. 2022; 43 (8): 703-705. doi:10.1093/eurheartj/ehac066

10. Damluji A.A., Cohen M.G. The influence of frailty on cardiovascular disease: the time for a «Frailty Academic Research Consortium» is now! Circ Cardiovasc Interv. 2022; 15: e011669. doi:10.1161/circinterventions.121.011669

11. Orkaby A.R. Moving beyond chronological age: frailty as an important risk factor for cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021; 42 (37): 3866-3868. doi:10.1093/eurheartj/ehab481

12. Ijaz N., Buta B., Xue Q.L., Mohess D.T., Bushan A., Tran H., et al. Interventions for frailty among older adults with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 482-503. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.029

13. Shrauner W., Lord E.M., Nguyen X.T., Song R.J., Galloway A., Gagnon D.R., et al. Frailty and cardiovascular mortality in more than 3 million US veterans. Eur Heart J. 2022; 43: 818-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab850

14. Chen L., Li X., Lv Y., Tan X., Zhong V.W., Rong S., et al. Physical frailty, adherence to ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. Age Ageing. 2023; 52 (1): afac311. doi:10.1093/ageing/afac311

15. Travers J., Romero-Ortuno R., Langan J., MacNamara F., McCormack D., McDermott C., et al. Building resilience and reversing frailty: a randomised controlled trial of a primary care intervention for older adults. Age Ageing. 2023; 52 (2): afad012. doi:10.1093/ ageing/afad012

16. Quach J., Theou O., Pérez-Zepeda M.U., Godin J., Rockwood K., Kehler D.S. Effect of a physical activity intervention and frailty on frailty trajectory and major mobility disability. J Am Geriatr Soc. 2022; 70 (10): 2915-2924. doi:10.1111/jgs.17941

17. Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Terentyeva N.A., Masenko V.L., Grigoryeva I.I., Kokov A.N., et al. Frailty syndrome in patients with coronary artery disease. Medical alphabet. 2020; 1 (19): 6-10. doi:10.33667/2078-5631-2020-19-6-10. (In Russ)

18. Krivoshapova K.E., Barbarash O.L., Vegner E.A., Zinets M.G., Ivanov S.V., Barbarash L.S. The patient with ischemic heart disease and frailty syndrome: characteristics of multimorbidity and in-hospital prognosis after coronary artery

bypass surgery. Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2022; 64 (2): 161-168. doi:10.24022/0236-2791-2022-64-2-161-168. (In Russ)

19. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; (1): 11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (In Russ)

20. Luo J., Carter G.C., Agarwal J.P., Kwok A.C. The 5-Factor Modified Frailty Index as a Predictor of 30-day Complications in Pressure Ulcer Repair. J Surg Res. 2021; 265: 21-26. doi:10.1016/j.jss.2021.03.011

21. Raîche M., Hébert R., Dubois M.F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. Arch Gerontol Geriatr. 2008; 47 (1): 9-18. doi:10.1016/j.archger.2007.06.004

22. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology. Series A. Biological sciences and medical sciences. 2001; 56 (3): M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

23. Krivoshapova K.E., Tsygankov D.A., Tsygankova D.P., Barbarash O.L. Prevalence of pre-frailty and frailty in patients with multivessel coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023; 12 (4S): 25-33. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4S-25-33. (In Russ)

24. Fogg C., Fraser S.D.S., Roderick P., de Lusignan S., Clegg A., Brailsford S., et al. The dynamics of frailty development and progression in older adults in primary care in England (2006-2017): a retrospective cohort profile. BMC Geriatr. 2022; 22 (1): 30. doi:10.1186/s12877-021-02684-y

25. Yoshizawa Y., Tanaka T., Takahashi K., Fujisaki-Sueda-Sakai M., Son B.K., Iijima K. Impact of Health Literacy on the Progression of Frailty after 4 Years among Community-Dwelling Older Adults. Int J Environ Res Public Health. 2021; 19 (1): 394. doi:10.3390/ijerph19010394

26. Xue Q.L., Bandeen-Roche K., Tian J., Kasper J.D., Fried L.P. Progression of Physical Frailty and the Risk of All-Cause Mortality: Is There a Point of No Return? J Am Geriatr Soc. 2021; 69 (4): 908-915. doi:10.1111/jgs.16976

27. Goodman-Palmer D., Greig C., Agyapong-Badu S., Witham M.D., Payne C.F., Bountogo M., et al. Frailty progression in adults aged 40 years and older in rural Burkina Faso: a longitudinal, population-based study. Lancet Healthy Longev. 2024; 5 (7): e493-e502. doi:10.1016/S2666-7568(24)00096-5

28. Ye B., Li Y., Bao Z., Gao J. Psychological Resilience and Frailty Progression in Older Adults. JAMA Netw Open. 2024; 7 (11): e2447605. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.47605

29. He D., Wang Z., Li J., Yu K., He Y., He X., et al. Changes in frailty and incident cardiovascular disease in three prospective cohorts. Eur Heart J. 2024; 45 (12): 1058-1068. doi:10.1093/eurheartj/ehad885

30. Gong Y., Song Y., Xu J., Dong H., Kramer D.B., Orkaby A.R., et al. Progression of frailty and cardiovascular outcomes among Medicare beneficiaries. J Am Geriatr Soc. 2024; 72 (10): 3129-3139. doi:10.1111/jgs.19116

31. Howrey B.T., Al Snih S., Middleton J.A., Ottenbacher K.J. Trajectories of Frailty and Cognitive Decline Among Older Mexican Americans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75 (8): 1551-1557. doi:10.1093/gerona/glz295

32. Ke Z., Wen H., Huang R., Xu X., Yang K., Liu W., et al. Long-term insulin resistance is associated with frailty, frailty progression, and cardiovascular disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024; 15 (4): 1578-1586. doi:10.1002/jcsm.13516

Для цитирования: *Кривошапова К.Е., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Динамика показателей старческой астении у пациентов после проведения прямой реваскуляризации миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 31-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-31-39*

To cite: *Krivoshapova K.E., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Changes in indicators of frailty in patients after direct myocardial revascularization. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 31-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-31-39*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-40-47

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТЕЛЕФОННОГО МОНИТОРИНГА, ОСНОВАННОГО НА ОЦЕНКЕ РИСКА ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Н.Б. Лебедева[1], В.Е. Резникова[2], Р.И. Сайфиева[2], А.Ю. Сахарчук[1], С.А. Макаров[1], О.Л. Барбараш[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Основной причиной смерти пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка является ее острая декомпенсация.

• Дистанционное амбулаторное наблюдение пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, основанное на телефонном мониторинге, направленном на оценку ранних симптомов задержки жидкости, позволяет значительно снизить частоту развития острой декомпенсации сердечной недостаточности и экстренных госпитализаций.

Актуальность	Результаты регистровых исследований свидетельствуют, что основной причиной смерти пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ ЛЖ) является острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН).
Цель	Оценка безопасности и эффективности амбулаторного дистанционного наблюдения, основанного на телефонном мониторинге ранних симптомов задержки жидкости с применением калькулятора оценки риска ОДСН у пациентов с СНнФВ.
Материалы и методы	65 пациентов с СНнФВ, наблюдавшихся в Центре СН, были рандомизированы на группу телефонного мониторинга (ТМ) и группу контроля. Группу ТМ составили 35 пациентов возраста 63,2 (52; 71) лет, 30 (85,7%) мужчин, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 29,7 (24,3;36,7)%, группу контроля – 30 пациентов с СНнФВ, возраст 65,1 (54; 73) лет, 19 (63,3%) мужчин, ФВ ЛЖ 33,1 (26,8; 39,1)%. Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, ФВ ЛЖ и проводимой терапии (p > 0,05). В группе ТМ ежемесячно проводился телефонный опрос по специальной анкете, направленной на выявление ранних симптомов задержки жидкости и острых сердечно-сосудистых событий. Результаты анкетирования заносились в запатентованную программу-калькулятор определения риска ОДСН. В зависимости от количества набранных баллов риск ОДСН оценивался как очень высокий, высокий, умеренный и низкий, что предполагало определенные врачебные решения (вызов скорой медицинской помощи, запись на прием к врачу, повышение дозы диуретика, продолжение назначенного лечения). Группа контроля наблюдались у кардиолога без прохождения ТМ. Для оценки результатов применения калькулятора проводился анализ частоты развития ОДСН, острого коронарного синдрома, госпитализаций и смерти в сравниваемых группах в течение двух лет наблюдения.
Результаты	В течение периода наблюдения в группе ТМ в сравнении с группой контроля существенно реже регистрировались следующие события: ОДСН, 14 (40%) vs 21 (70%), p = 0,031; экстренные госпитализации, как первичные, 18 (51,4%) vs 6 (17,1%), p = 0,033, так и повторные, 24 (80%) vs 16 (46,7%), p = 0,005; острой коронарный синдром, 9 (25,7%) vs 16 (53,3%) p = 0,043.

Для корреспонденции: *Наталия Борисовна Лебедева, lebenb@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Natalia B. Lebedeva, lebenb@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

	Плановые госпитализации, напротив, чаще регистрировались в основной группе, у 12 (34,3%) и 5 (16,7%) пациентов соответственно, p = 0,049. По случаям смерти различий между группами не было: 1 (2,8%) vs 2 (6,6%, p = 0,466.
Заключение	Дистанционное амбулаторное наблюдение пациентов с СНнФВ, основанное на телефонном мониторинге, направленном на оценку риска острой декомпенсации сердечной недостаточности, позволяет значительно снизить риск развития ОДСН и частоту экстренных госпитализаций.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность • Острая декомпенсация сердечной недостаточности • Дистанционное наблюдение • Оценка риска

Поступила в редакцию: *11.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.10.2025;* ***принята к печати:*** *06.11.2025*

ORIGINAL STUDIES

PROGNOSTIC VALUE OF TELEPHONE MONITORING BASED ON RISK ASSESSMENT OF ACUTE HEART FAILURE DECOMPENSATION IN PATIENTS WITH LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

N.B. Lebedeva[1], V.E. Reznikova[2], R.I. Saifieva[2], A.Yu. Sacharchuk[1], S.A. Makarov[1], O.L. Barbarash[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The main cause of death in patients with heart failure with low left ventricular ejection fraction is its acute decompensation.

• Remote outpatient monitoring of patients with low left ventricular ejection fraction, based on telephone monitoring aimed at assessing early symptoms of fluid retention, can significantly reduce the incidence of acute decompensation of heart failure and emergency hospitalizations.

Background	The results of registry studies indicate that the main cause of death in patients with heart failure with low left ventricular ejection fraction (LVEF) is acute decompensation of heart failure (EDF).
Aim	To evaluate the results of outpatient remote monitoring using a calculator for assessing the risk of CHF in patients with NSFV.
Methods	65 patients with CNFV who were observed at the HF Center were randomized into a telephone monitoring group (TM) and a control group. The TM group consisted of 35 patients aged 63.2 (52; 71) years, 30 (85.7%) men, LVEF 29.7 (24.3;36.7)%, the control group consisted of 30 patients with CNnF, aged 65.1 (54; 73) years, 19 (63.3%) men, LVEF 33.1 (26.8; 39.1)%. The compared groups were comparable in terms of gender, age, LVEF, and therapy. A monthly telephone survey was conducted in the TM group using a special questionnaire aimed at detecting early symptoms of fluid retention and acute cardiovascular events. The results of the survey were recorded in a patented calculator program for determining the risk of acute respiratory failure. Depending on the number of points scored, the risk of CHF was assessed as very high, high, moderately elevated, and low, which implied certain medical decisions (calling an ambulance, making an appointment with a doctor, increasing the dose of a diuretic, continuing prescribed treatment). The control group was observed by a cardiologist without undergoing TM. To evaluate the results of using the calculator, the frequency of development of CHF, acute coronary syndrome (ACS), hospitalizations and deaths in the compared groups was analyzed during two years of follow-up.

Results	During the follow-up period, cases of CHF were significantly less frequent in the TM group compared with the control group, 14 (40%) vs. 21 (70%), p = 0.031; emergency hospitalizations, both primary, 18 (51.4%) vs. 6 (17.1%), p = 0.033, and repeated, 24 (80%) vs. 16 (46.7%), p = 0.005; ACS, 9 (25.7%) vs. 16 (53.3%), p = 0.043. Planned hospitalizations, on the contrary, were more often registered in the main group, in 12 (34.3%) and 5 (16.7%) patients, respectively, p = 0.049. There were no differences in deaths between the groups: 1 (2.8%) vs. 2 (6.6%, p = 0.466.
Conclusion	Remote outpatient follow-up of patients with acute heart failure, based on telephone monitoring aimed at assessing the risk of acute decompensation of heart failure, can significantly reduce the risk of developing heart failure and the frequency of emergency hospitalizations.
Keywords	Heart failure • Acute decompensation of heart failure • Remote monitoring • Risk assessment

Received: *11.09.2025;* ***received in revised form:*** *10.10.2025;* ***accepted:*** *06.11.2025*

Список сокращений

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОКС – острый коронарный синдром
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
ТМ – телефонный мониторинг
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем кардиологии и здравоохранения в целом. В Российской Федерации с 1998 по 2018 г. распространенность ХСН выросла с 4,9 до 10,2%, при этом количество пациентов с тяжелыми формами (III–IV функционального класса) увеличилось с 1,2 до 4,1% [1]. Это связано с демографическими изменениями, увеличением продолжительности жизни и улучшением выживаемости после острых сердечно-сосудистых событий. Рост числа пациентов с ХСН, несмотря на достижения современной медицины, создает значительную нагрузку на систему здравоохранения и требует новых подходов к диспансерному наблюдению и лечению. В этой связи создаются Центры ХСН, объединяющие стационарный и амбулаторный этапы ведения и наблюдения за пациентами и активно использующие дистанционные технологии наблюдения [2].

Современные дистанционные технологии включают телемедицинские консультации с врачом в режиме реального времени, телефонные обзвоны для контроля состояния и мотивации пациентов, мессенджеры (различные чаты) для оперативного обмена информацией и поддержки, веб-платформы для самоконтроля и ведения дневников симптомов, онлайн-конференции для групповой поддержки и обучения пациентов [1]. Вместе с тем телефонный мониторинг (ТМ) по-прежнему является наиболее простым и доступным видом дистанционной поддержки и позволяет эффективно решать такие проблемы, как как приверженность к лечению и реабилитации, дефицит врачебных кадров, низкая доступность медицинской помощи, обратная связь и психологическая поддержка, повышение информированности пациентов [3].

Как показывают результаты последних регистровых наблюдений, основной причиной смерти у пациентов с ХСН является острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), которая характеризуется резким ухудшением насосной функции сердца и развитием симптомов, задержки жидкости, в тяжелом случае отека легких, что требует экстренной медицинской помощи и часто приводит к смерти, если не предпринять своевременные меры [6]. Не случайно одними из основных целей лечения пациентов с ХСН является уменьшение симптомов и снижение госпитализаций [1].

С учетом этого факта **целью настоящего исследования** явилась оценка безопасности и эффективности амбулаторного дистанционного наблюдения, основанного на телефонном мониторинге ранних симптомов задержки жидкости с применением калькулятора оценки риска ОДСН у пациентов с СНнФВ.

Материал и методы

Было выполнено одноцентровое пилотное рандомизированное клиническое проспективное исследование на базе Центра ХСН ГБУЗ «ККККД» с 2023 по 2024 г. в соответствии с «Правилами

клинической практики в Российской Федерации» (утверждены Приказом Минздрава РФ № 266 от 19 июня 2003 г.) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (протокол №2 от 06.02.23), все пациенты при включении в исследование подписали добровольное Информированное согласие. Всего было включено 65 пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), находившихся на амбулаторном наблюдении в Центре ХСН, 48 (73,8%) мужчин и 17 (26,2%) женщин, возраст 64,5 (62; 70,5) года. Критерии включения: возраст старше 18 лет, ФВ ЛЖ < 40%, полученное информированное согласие. Не включались пациенты из листа ожидания трансплантации сердца, с наличием имплантированных внутрисердечных устройств.

В исследование пациенты были распределены на две группы с помощью метода случайной рандомизации конвертами. В группу ТМ вошли 35 человек 63,2 года (52; 71), среди них 28 мужчин (85,7%), при этом ФВ ЛЖ составляла 29,7% (24,3; 36,7). В течение двух лет наблюдения фельдшер Центра ХСН ежемесячно проводил с этой группой телефонные опросы согласно специально разработанной анкете, целью которой было раннее выявление симптомов задержки жидкости и острых сердечно-сосудистых осложнений. Собранные данные фиксировались в запатентованном программном калькуляторе для оценки риска осложненной дисфункции сердечной недостаточности [4].

Вопросы анкеты (за прошедшее время):

Замечали ли вы ухудшение общего состояния, такое как слабость, усталость или чувство разбитости?

• Появилась ли или усилилась отечность в области стоп и лодыжек?

• Возникло ли чувство стягивания обуви или одежды, ставшее более тесным, чем обычно?

• Усилилась ли одышка или возникла она впервые?

• Отмечали ли вы появление кашля?

• Бывали ли ночные пробуждения из-за затрудненного дыхания или необходимость спать с дополнительной подушкой?

• Было ли уменьшение объема выделяемой мочи по сравнению с обычным?

• Зафиксировали ли вы прибавку массы тела на 1–1,5 кг за сутки или более 2 кг за последние три дня при взвешивании в одно и то же время и в одинаковой одежде?

• Уменьшился ли ваш аппетит?

• Возникали ли эпизоды потери сознания?

• Появлялись ли новые или повторяющиеся перебои в сердечном ритме?

• Ощущали ли вы впервые или вновь давящие боли за грудиной? [4].

В зависимости от количества положительных ответов или наличие положительного ответа на определенные вопросы, риск ОДСН, согласно программе-калькулятору, оценивался как очень высокий, высокий, умеренный или низкий, что предполагало определенные врачебные решения (вызов скорой медицинской помощи, амбулаторный прием в течение ближайших 2 дней, повышение дозы диуретика, продолжение лечения и наблюдения). В группах высокого риска после осмотра врачом-кардиологом следующие телефонные контакты осуществлялись еженедельно до стабилизации состояния.

Группу контроля составили 30 пациентов возраста 65,1 (54; 73) лет, 21 (70%) мужчин, ФВ ЛЖ 33,1 (26,8; 39,1)%, которые наблюдались у кардиолога Центра ХСН в стандартном порядке, без прохождения телефонного анкетирования. Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам и медикаментозной терапии (табл. 1).

На протяжении двух лет наблюдения анализировалась частота возникновения следующих событий в сравниваемых группах: острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), острого коронарного синдрома (ОКС), первичных и повторных плановых и экстренных госпитализаций по разным причинам, а также летальных исходов.

Статистическая обработка

Для статистической обработки данных применялись программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и SPSS 23.0 (IBM, США). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При наличии в одной из групп 5 и менее случаев применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В течение периода наблюдения были получены данные о всех включенных пациентах, всего было зарегистрировано 147 событий, из них 35 случаев ОДСН, 74 случая экстренных госпитализаций (42 случая первичных и 32 – повторных), 25 ОКС, 17 плановых госпитализаций и 3 случая смерти. Все случаи ОДСН и ОКС потребовали экстренной госпитализации.

Сравнительный анализ частоты развития конечных точек показал, что в группе ТМ такие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как случаи ОДСН, ОКС, первичные экстренные госпитализации, повторные экстренные госпитализации развивались существенно реже, чем в группе сравнения (табл. 2).

Плановые госпитализации, напротив, чаще регистрировались в группе ТМ. Причина плановых госпитализаций – проведение высокотехнологичных методов лечения (имплантация внутрисердечных устройств или проведение коронароангиографии).

По случаям смерти различий между группами не было, причина смерти во всех случаях – развитие осложненного инфаркта миокарда (табл. 2).

Обсуждение

Очевидно, что повышение эффективности амбулаторного наблюдения за пациентами с ХСН, особенно СннФВ, как наиболее тяжелой категории пациентов, часто требующих диуретической терапии – важная задача, которую призваны решить Центры ХСН. Один из вспомогательных инструментов для решения этой задачи – фельдшерский ТМ. Ранее проведенные исследования показали, что амбулаторный ТМ, позволяя улучшить приверженность пациентов к лечению, не приводит к снижению смертности и количества госпитализаций [5]. В связи с этим внимание исследователей в последнее время привлекают другие, более продвинутые методы телемедицины, которые не всегда доступны.

Однако, данные других исследований свидетельствуют о том, что регулярные простые телефонные контакты с пациентами способствуют не только повышению приверженности к лечению, но позволяют своевременно выявить признаки декомпенсации ХСН, что позволяет вовремя провести коррекцию лечения и оказать экстренную медицинскую помощь [3]. Очевидно, что у пациентов с СНнФВ осо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп исследования
Table 1. Comparative characteristics of the study groups

Показатель / Parameters	Группа 1 / Group 1, n = 35 (%)	Группа 2 / Group 2, n = 30 (%)	p
Возраст / Age (Me (Q25; Q75))	63,2 (52; 71)	65,1(54; 73)	0,061
Мужчины / Men, %	27 (77,1)	21 (70)	0,523
ИБС / CHD, %	23 (65,7)	22 (73,3)	0,514
ИМ в анамнезе / History of MI, %	103 (56,7)	68 (65,3)	0,482
АГ / AH, %	27 (77,1)	21(70)	0,521
СД / DM, %	4 (11,4)	5 (16,6)	0,553
ХБП / CKD, %	9 (25,7)	7(23,3)	0,824
ХОБЛ / COPD, %	3 (8,5)	2 (6,7)	0,791
ХИГМ / CCI, %	8 (22,3)	7 (23,3)	0,923
ФВ ЛЖ / LVEF (Me (Q25; Q75))	29 (24;36)	33 (26;39)	0,243
ФП / AF	15 (42,8)	12 (40)	0,821
NYHA III–IV, %	15 (42,8)	11 (36,6)	0,581
Квадротерапия / Quad therapy, %	9 (25,7)	7 (23,3)	0,624
Трехкомпонентная терапия / Triple therapy, %	23 (67,5)	16 (53,3)	0,342

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; CCI – chronic cerebral ischemia; CHD – chronic coronary heart disease; CKD – chronic kidney diseases; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; LVEF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial Infarction; NYHA – New-York Heart Association.*

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты развития жестких конечных точек в течение двух лет наблюдения
Table 2. Comparative analysis of the incidence of hard endpoints during two years of observation

Показатель / Parameters	Группа 1 / Group 1, n = 35 (%)	Группа 2 / Group 2, n = 30 (%)	p
Экстренные госпитализации, первичные / Emergency hospitalizations, primary	18 (51,4)	24 (80)	0,033
Экстренные госпитализации, повторные / Emergency hospitalizations, repeat	16 (45,7)	14 (46,7)	0,863
Плановые госпитализации / Planned hospitalizations	12 (34,3)	5 (16,70	0,049
ОДСН / Acute decompensation of heart failure	14 (40)	21 (70)	0,031
ОКС / Acute coronary syndrome	9 (25,7)	16 (53,3)	0,043
Комбинированные события / Combined events			
Смерть / Death	1 (2,8)	2 (6,6)	0,466

Примечание: *ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ОКС – острый коронарный синдром.*
Note: *ACS – acute coronary syndrome.*

бого внимания требуют именно симптомы задержки жидкости и контроль веса, поскольку основным методом предотвращения ОДСН является своевременное выявление и устранение признаков застоя [6]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, являются подтверждением данного факта. Так, амбулаторный ТМ, основанный на стандартизированном опроснике, сосредоточенном именно на выявлении ранних симптомов задержки жидкости, привел к значимому снижение частоты ОДСН и экстренных госпитализаций даже в категории пациентов, исходно находившихся на оптимальной медикаментозной терапии. Отсутствие различий по смертности вероятно, связано с небольшим объемом выборки и малой частотой конечных точек.

Повышение количества плановых госпитализаций в группе ТМ напротив, нужно рассматривать как положительный фактор, свидетельствующий о своевременном выявлении показаний к медикаментозной коррекции и применению высокотехнологичных методов лечения. Существующие исследования показывают, что даже у такой тяжелой категории пациентов, как пациенты из листа ожидания трансплантации сердца, при должном наблюдении существенно улучшается прогноз, и достигается стойкая компенсация ХСН [7]. При этом наиболее важным фактором благоприятного прогноза выступает именно тщательный контроль симптомов и признаков задержки жидкости, а одним из наиболее эффективных способов, обеспечивающих высокий комплаенс пациентов – динамическое амбулаторное наблюдение [8]. Таким образом, телефонный фельдшерский мониторинг не теряет своей актуальности, а для многих пациентов сохраняет позиции единственного варианта дистанционного наблюдения, при этом очевидно, что у пациентов с СНнФВ акцент необходимо делать на выявление симптомов задержки жидкости и контроле веса. Ранее проведенные исследования показали, что у пациентов с ХСН телефонные контакты могут не уступать плановой госпитализации по эффективности [9].

Заключение

Дистанционное амбулаторное наблюдение пациентов с СНнФВ, основанное на телефонном мониторинге, направленном на оценку риска острой декомпенсации сердечной недостаточности, является эффективным инструментом улучшения долгосрочного прогноза в виде снижения случаев ОДСН и экстренных госпитализаций.

Конфликт интересов

Н.Б. Лебедева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Резникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.И. Сайфиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Сахарчук заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Макаров входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. №1144-р).

Информация об авторах

Лебедева Наталия Борисовна, доктор медицинских наук, доцент ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2769-3807

Сахарчук Алексей Юрьевич, ординатор по кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-2788-0748

Резникова Владислава Евгеньевна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-4794-1744

Author Information Form

Lebedeva Natalia B., PhD, MD, Associate Professor, Leading Researcher at the Rehabilitation Laboratory, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2769-3807

Sakharchuk Alexey Yu., Resident in Cardiology at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-2788-0748

Reznikova Vladislava E., Cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-4794-1744

Сайфиева Регина Ильмировна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-8466-1759

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Saifieva Regina I., Cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-8466-1759

Makarov Sergey A., PhD, MD, Head of the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Barbarash Olga L., PhD, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ЛНБ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РВЕ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СРИ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

LNB – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RVE – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SRI – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MSA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: are-view. JAMA Cardiol. 2018; 3:252–259. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250.

2. Looi KL, Sidhu K, Cooper L, et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received pri-mary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. J Arrhythm. 2017;34(1):46-54. DOI: 10.1002/joa3.12027.

3. Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. Кардиосоматика. 2017; 8 (3):10–15.DOI: 10.26442/2221-7185_8.3.10-15.

4. Лебедева Н. Б, Талибуллин И. В., Иванов В. И. Калькулятор расчета риска прогрессирова-ния и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: программа для ЭВМ. Свидетельство о государственной реги-страции №2022662718 от 20.07.2022. М.: Роспатент,2022

5. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Reply: titration of guideline-directed medical therapy improves patient-centered outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2019; 74:1426–1427; Telephone counseling for patients with chronic heart failure: results of an evaluation study. Böhme S, Geiser C, Mühlenhoff T, Holtmann J, Renneberg B.Int J Behav Med. 2012 Sep;19(3):288-97; Inglis, S.C.; Clark, R.A.; McAlister, F.A.; Ball, J.; Lewinter, C.; Cullington, D.; Stewart, S.; Cleland, J.G. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. Cochrane Database Syst. Rev. 2010, CD007228. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.061

6. Lynga, P.; Persson, H.; Hagg-Martinell, A.; Hagglund, E.; Hagerman, I.; Langius-Eklof, A.; Rosenqvist, M. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. Eur. J. Heart Fail. 2012, 14, 438–444. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs023.

7. Федотов П.А., Симоненко М.А., Сазонова Ю.В., Борцова М.А., Костомаров А.Н., Федорова М.А., Баутин А.Е.,

Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А., Первунина Т.М., Ситникова М.Ю. Факторы риска смерти больных, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(2):41-54. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-41-54

8. Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):184-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195

9. Gámez-López AL, Bonilla-Palomas JL, Anguita-Sánchez M. Effects of three different disease man-agement programs on outcomes in patients hospitalized with heart failure: a randomized trial. Med Clin (Bar). 2012 Mar 3;138(5):192-8. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.03.027.

REFERENCES

1. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: are-view. JAMA Cardiol. 2018; 3:252–259. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250.

2. Looi KL, Sidhu K, Cooper L, et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received pri-mary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. J Arrhythm. 2017;34(1):46-54. DOI: 10.1002/joa3.12027.

3. Fomin I.V., Vinogradova N.G. Organization of specialized medical care for patients with chronic heart failure. Cardiosomatics. 2017; 8 (3):10–15. (In Russ) DOI: 10.26442/2221-7185_8.3.10-15

4. Lebedeva N. B, Talibullin I. V., Ivanov V. I Kal'kuljator rascheta riska progressirovanija i dekompensacii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti u pacientov s implantirovannym kardioverterom-defibrilljatorom: programma dlja JeVM Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii №2022662718 ot 20.07.2022. M.: Rospatent,2022 (In Russ.)

5. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Reply: titration of guideline-directed medical therapy improves patient-centered outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2019; 74:1426–1427; Telephone counseling for patients with chronic heart failure: results of an evaluation study. Böhme S, Geiser C, Mühlenhoff T, Holtmann J, Renneberg B.Int J Behav Med. 2012 Sep;19(3):288-97; Inglis, S.C.; Clark, R.A.; McAlister, F.A.; Ball, J.; Lewinter, C.; Cullington, D.; Stewart, S.; Cleland, J.G. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. Cochrane Database Syst. Rev. 2010, CD007228. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.061

6. Lynga, P.; Persson, H.; Hagg-Martinell, A.; Hagglund, E.; Hagerman, I.; Langius-Eklof, A.; Rosenqvist, M. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. Eur. J. Heart Fail. 2012, 14, 438–444. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs023.

7. Fedotov P.A., Simonenko M.A., Sazonova J.V., Bortsova M.A., Kostomarov A.N., Fedorova M.A., Bautin A.E., Nikolaev G.V., Gordeev M.L., Karpenko M.A., Pervunina T.M., Sitnikova M.Y. Mor-tality risk factors in patients who are in heart transplantation waiting list. South Russian Journal of Thera-peutic Practice. 2022;3(2):41-54. (In Russ.) DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-41-54

8. Okunev I.M., Kochergina A.M., Kashtalap V.V. Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(2):184-195. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195

9. Gámez-López AL, Bonilla-Palomas JL, Anguita-Sánchez M. Effects of three different disease man-agement programs on outcomes in patients hospitalized with heart failure: a randomized trial. Med Clin (Bar). 2012 Mar 3;138(5):192-8. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.03.027.

Для цитирования: *Лебедева Н.Б., Резникова В.Е., Сайфиева Р.И., Сахарчук А.Ю., Макаров С.А., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость телефонного мониторинга, основанного на оценке риска острой декомпенсации сердечной недостаточности, у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 40-47. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-40-47*

To cite: *Lebedeva N.B., Reznikova V.E., Saifieva R.I., Sacharchuk A.Yu., Makarov S.A., Barbarash O.L. Prognostic value of telephone monitoring based on risk assessment of acute heart failure decompensation in patients with low left ventricular ejection fraction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 40-47. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-40-47*

УДК 616.12-005.4:616.1:391(571.15)
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-48-59

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ УРБАНИЗИРОВАННОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ ШОРЦЕВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.С. Гомозова[1], А.Н. Сумин[2], А.В. Щеглова[2], О.Г. Архипов[3]

[1] Федеральное бюджетное учреждение Центр реабилитации Фонда пенсионного и социального страхования Российской Федерации «Топаз», ул. Лесхозная, 1/3, Мыски, Российская Федерация, 652840; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] ИП Архипов Олег Геннадьевич, Мыски, Российская Федерация

Основные положения

• Этническая принадлежность влияет на эхокардиографические показатели пациентов с гипертонией, поэтому необходимо использовать референсные значения, характерные для конкретной популяции, а не евроамериканские стандарты. У городских шорцев с гипертонией наблюдаются иные паттерны ремоделирования левого желудочка и диастолической функции по сравнению с представителями других этнических групп, что подчеркивает роль этнической принадлежности в адаптации сердца к гипертонии. Метаболические и гемодинамические факторы, вызывающие гипертрофию левого желудочка, также различаются у шорцев и представителей других этнических групп, что указывает на этнические различия в патофизиологии изменений сердца, связанных с гипертонией.

Цель	Сравнение показателей эхокардиографии у урбанизированных пациентов с артериальной гипертензией шорцев и представителей некоренных этнических групп, проживающих в регионе Горная Шория.
Материалы и методы	В исследование были включены пациенты с артериальной гипертензией: 58 шорцев (20 мужчин и 38 женщин) и 50 некоренных жителей (15 мужчин и 35 женщин) Горной Шории. Всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование с оценкой параметров левых отделов сердца. Оценивались выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), геометрия левого желудочка (ЛЖ) и диастолическая функция в этнических и половых группах.
Результаты	У шорцев с гипертензией не выявлено достоверной разницы в размерах левого желудочка по сравнению с лицами европеоидной расы. Выраженная патологическая ГЛЖ у шорцев была связана с уровнем глюкозы (ОШ 3,24; 95% ДИ 1,56–6,7; p = 0,001), а у европеоидов – с систолическим (p = 0,021) и диастолическим (p = 0,011) артериальным давлением, а также частотой сердечных сокращений (p = 0,033). У шорцев чаще наблюдалась нормальная диастолическая функция ЛЖ (p = 0,029) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (p = 0,023), а также реже – нормальная геометрия ЛЖ (p = 0,015) по сравнению с мужчинами некоренного населения.
Заключение	Таким образом, данное исследование может быть полезным для оценки влияния развития артериальной гипертензии, а также изменения образа жизни шорцев при переезде из сельской местности в город на этнические различия в эхокардиографии.

Ключевые слова Артериальная гипертензия • Эхокардиография • Гипертрофия левого желудочка • Шорцы

Поступила в редакцию: *17.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.11.2025;* ***принята к печати:*** *26.12.2025*

Для корреспонденции: *Нина Сергеевна Гомозова, nina181281@yandex.ru; адрес: ул. Лесхозная, 1/3, Мыски, Российская Федерация, 652840*

Corresponding author: *Nina S. Gomozova, nina181281@yandex.ru; address: 1, Leskhoznaya St., Myski, Russian Federation, 652840*

ECHOCARDIOGRAPHY INDICES IN URBANIZED SHOR ETHNIC GROUP REPRESENTATIVES WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.S. Gomozova[1], A.N. Sumin[2], A.V. Shcheglova[2], O.G. Arkhipov[3]

[1] Rehabilitation Center "Topaz", 1, Leskhoznaya St., Myski, Russian Federation, 652840; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] IE Arkhipov Oleg Gennadievich, Myski, Russian Federation

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• Ethnic specificity matters in echocardiographic parameters of hypertensive patients, necessitating population specific reference values beyond Euro American standards. Urbanized Shors with hypertension demonstrate distinct patterns of left ventricular remodeling and diastolic function compared to non indigenous residents, highlighting the role of ethnicity in cardiac adaptation to hypertension. Metabolic and hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy differ between Shors and non indigenous groups, suggesting ethnic variations in the pathophysiology of hypertension related cardiac changes.

Aim	To compare echocardiography indicators in urbanized patients with arterial hypertension of the Shor and non-indigenous ethnic groups living in the Gornaya Shoria region.
Methods	The study included patients with arterial hypertension: 58 Shors (20 men and 38 women) and 50 non-indigenous residents (15 men and 35 women) of Gornaya Shoria. All underwent an echocardiographic study with an assessment of the left heart parameters. We assessed the left ventricular hypertrophy (LVH) severity, left ventricular (LV) geometry and diastolic function in the ethnic and sex groups.
Results	Shors with hypertension no showed a significant difference in left ventricular dimensions compared to Caucasian. Severe abnormal LVH was associated in the Shors with glucose levels (OR 3.24, 95% CI 1.56–6.7, p = 0,001), and in Caucasians with systolic (p = 0.021) and diastolic (p = 0.011) blood pressure, and heart rate (p = 0.033). The Shor men were more likely to have normal LV diastolic function (p = 0.029) and LV concentric remodeling (p = 0.023), and less often to have normal LV geometry (p = 0.015) compared to non-indigenous men.
Conclusion	In this study, no significant differences in left ventricular size were observed in urban Shors with hypertension compared to Caucasians. Severe abnormal LVH and concentric LV remodeling were specific to Shors males, which should be taken into account when assessing the impact of hypertension in this ethnic group.
Keywords	Arterial hypertension • Echocardiography • Left ventricular hypertrophy • Shors

***Received:** 17.11.2025; **received in revised form:** 30.11.2025; **accepted:** 26.12.2025*

Список сокращений

a' – late diastolic mitral annular tissue velocity
A – peak left ventricular filling velocity at atrial contraction
BSA – body surface area
DT – deceleration time of early diastolic mitral flow
E – peak early diastolic left ventricular filling velocity
e' – early diastolic mitral annular tissue velocity
LVH – left ventricular hypertrophy
LVM – left ventricular mass
LVMi – left ventricular mass index
s' – systolic mitral annular tissue velocity

Introduction

Detection of left ventricular hypertrophy (LVH) has important clinical and prognostic significance in patients with arterial hypertension [1, 2]. Echocardiography is widely used and is considered the best method for this purpose. However, most data, on which the current worldwide-used ASE and EACVI recommended echocardiographic quantification values for the left ventricle are based, were obtained from Caucasian subjects in the United States and Europe [3]. Therefore, the use of published regulatory "control limits" remains limited as extending them to other racial

and ethnic groups may not be applicable. For example, a systematic review has shown that left ventricular mass (LVM) reference ranges cannot be easily applied to the world's diverse multiracial population with cardiovascular disease [4]. If current ASE guidelines are used to define LVM as "normal", then some patients may be misclassified [5–7]. This misclassification can lead to an underestimation of LVH and, ultimately, to inadequate treatment and underestimation of the predictive value of LVH in certain patients [8, 9].

Moreover, even multicenter studies involving other regions and countries do not take the ethnic diversity of the inhabitants of these states into account. Some regions were even underrepresented in the largest-scale study of recent times – WASE-despite the inclusion of the countries of Africa, Asia and the Middle East [10]. A complete representation of the diversity of ethnic groups in each country was also not achieved in this study. Accordingly, further regional studies will be needed to address the issue of ethnic diversity within the country. Therefore, it becomes necessary to study ethnically different groups of the population, often characterized by differences in living conditions, dietary habits and lifestyle of both healthy persons and patients. Ultimately, this could allow the development of standards or correction factors for important indicators of echocardiography in each ethnic group [13, 14]. This was the basis for this study of one of the indigenous people's natives to the Gornaya Shoria region. Previous studies have shown differences in echocardiographic parameters of healthy individuals of the Shor nationality compared to Caucasians [11, 12]. The **aim of this study** was to study the echocardiographic parameters in urbanized patients with arterial hypertension of the Shor and non-indigenous ethnic groups living in the Gornaya Shoria region.

Methods

Patients

The study was conducted at medical facilities in Myski, including both indigenous (Shor) and non-indigenous subjects. The study design and inclusion and exclusion algorithms are described in detail in a previously published paper [12]. A total of 108 patients with arterial hypertension (aged 35 to 60 years) were included in the study: 58 Shors and 50 non-indigenous subjects (Figure 1). Anthropometry included measurement of height, weight, waist and hip circumference, calculation of body surface area (BSA), body mass index. The lipid profile was analyzed, studies such as electrocardiography, B-mode ultrasound examination of the carotid and femoral arteries were carried out. The exclusion criteria included a history or instrumental data of other cardiovascular diseases (ischemic heart disease, heart failure, peripheral atherosclerosis, transient ischemic attacks and previous stroke). Written informed consent was obtained from each patient. The study protocol was in accordance with the ethical principles of the 1975 Declaration of Helsinki. The study protocol was approved (date of approval: 9 February 2017) by the Local Ethical Committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 20170209) (Kemerovo, Russian Federation).

Echocardiography

All subjects underwent echocardiography on a Vivid S5 ultrasound system (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) using a phased array sector probe. All measurements were carried out according to the current guidelines [15]. All echocardiographic examinations were performed by the same examiner (OA). All structural indicators were indexed to the BSA. We evaluated the structural parameters of the left heart: the diameter of the aorta and left ventricular chambers, the thickness of its walls, the volumes of the left ventricular chambers, the mass of the left ventricular myocardium, its ejection fraction by the Simpson method. To assess the diastolic function of the left ventricle, a pulse-wave Doppler mode was used (indicators E, A, DT, IVRT, E/A ratio). Spectral tissue Doppler sonography assessed indicators of regional function of the mitral valve ring related to diastolic (e', a', e'/a') and systolic parts of the spectrum (s'). The Tei index (a measure of overall LV performance) was also calculated, and early mitral flow velocity was measured in color M-scan mode.

Left ventricular hypertrophy was defined as LVMi > 95 g/m^2 for women and > 115 g/m^2 for men [15]. Relative wall thickness (RWT) was calculated using (IVSDd + PWDd) / LVEDd); concentric geometry was present when RWT > 0.42 [16]. LVMi and RWT were used to differentiate four types of left ventricular geometry: normal geometry (RWT ≤ 0.42 and normal LVMi), concentric remodeling (RWT > 0.42 and normal LVMi), concentric hypertrophy (RWT > 0.42 and increased LVMi), and eccentric hypertrophy (RWT ≤ 0.42 and increased LVMi). The severity of left ventricular hypertrophy was assessed according to the recommendations of Marwick TH et al. [16]. Mildly abnormal LVH was determined in women with LVMi

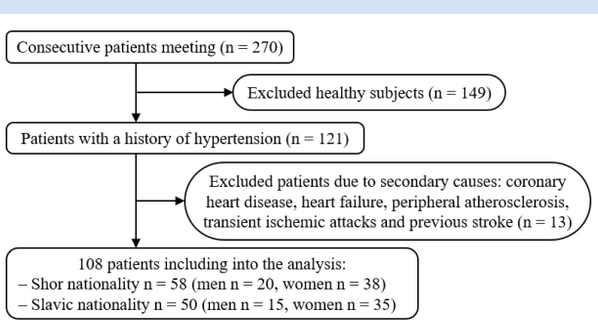


Figure 1. Protocol flowchart

within the range of 96–108 g/m², in men – at 116–131 g/m²; moderately abnormal LVH – at 109–121 g/m² and 132–148 g/m²; severely abnormal LVH – with LVMi ≥ 122 g/m² and ≥ 149 g/m², respectively.

The left ventricle diastolic function was assessed according to the ASE and EACVI recommendations [17]. Normal LV diastolic function was considered at values of e ≥ 8 cm/s, lateral e ≥ 10 cm/s and LAVi < 34 mL/m². In patients with e < 8 cm/s or lateral e < 10 cm/s and LAVi ≥ 34 mL/m², the grade of diastolic dysfunction from 1 to 3 was determined based on at least two indicators among the E/e (E ≤ 8, between 9 and 12 and ≥ 13 cm/s, respectively), the ratio E/A of mitral inflow (< 0.8, between 0.8 and 1.2 and > 2, respectively) and DT (> 200, between 160 and 200 and < 160 ms, respectively).

Statistical analysis

Statistical processing was performed using the standard Statistica 10.0 software package. The normality of the distribution was verified using the Shapiro–Wilk test. Since most of the quantitative characteristics were distributed asymmetrically, all quantitative variables were presented as the median, low and upper quartiles (ME [LQ, UQ]). Comparison of quantitative traits was carried out using the Kruskal–Wallis's test. Qualitative and binary characteristics were compared using the χ^2 (chi-square) test with Yates' correction for small samples. Intergroup differences were assessed using the Mann–Whitney test with Bonferroni's correction. Using logistic regression analysis, we studied the relationship of possible factors with severely abnormal LVH in all patients, and then separately in Shors and Caucasians. Multivariate regression analysis included variables for which the statistical significance in the univariate analysis was less than 0.1. After a preliminary assessment of the correlation between the identified predictors, several regression models were formed with the inclusion of independent factors. The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$.

Results

The groups were comparable in age (Table 1). According to the results of anthropometry, both body weight and BSA were lower in men and women of Shor ethnicity than in men and women of non-indigenous ethnicity ($p = 0.0014$ and $p = 0.004$). Among the representatives of the Shor urbanized population, persons with secondary specialized education ($p = 0.013$) were significantly less common, especially among men ($p < 0.01$), while no significant differences between educational level of men and women within the Shor ethnic group was noted. Among the Shor men, there were significantly more people engaged in heavy physical and, generally, low-skilled labor than in all other groups ($p = 0.01$). Smoking was more prevalent among indigenous people ($p = 0.003$). The groups did not have significant differences in blood lipid spectrum parameters and in the level of office systolic and diastolic blood pressure, however, there was a tendency for the parameters to increase beyond the reference values in both groups. The Shor men and women had

Table 1. General characteristics of hypertensive patients of various ethnic groups

	Patients of Shor nationality (n = 58)		Patients with non-indigenous ethnicity (n = 50)		H	p
	Men (n = 20)	Women (n = 38)	Men (n = 15)	Women (n = 35)		
Age, years	51.5 [45.0–55.0]	48.0 [43.0–53.0]	52.0 [41.0–55.0]	51.0 [44.0–55.0]	2.1	0.27
Weight, kg	65.0 [60.0–69.0]	71.0 [64.0–80.0]^	75.0 [65.0–90.0]*	79.0 [67.0–88.0]	10.8	0.005
Height, cm	161.0 [157.5–166.5]	156.5 [154.0–162.0]^	169.0 [166.0–171.0]*	160.0 [157.0–164.0]+	28.9	0.04
BSA, m²	1.7 [1.6–1.8]	1.8 [1.7–1.8]^	1.8 [1.7–1.9]*	1.8 [1.7–1.9]	9.6	0.004
BMI, kg/m²	24.61 [22.29–27.36]	29.14 [26.48–32.79]^	26.89 [23.22–31.24]	31.16 [26.98–33.79]	15.5	0.001
Obesity	0 (0%)	2 (5.3%)	2 (13.3%)	3 (8.6%)	2.9	0.41
Elementaryeducation	2 (10%)	2 (5.3%)	0 (0%)	1 (2.9%)	0.4	0.5
Secondaryeducation	9 (45.0%)	14 (36.8%)	1 (6.7%)*	11 (31.4%)	6.3	0.09
Vocationaleducation	8 (40.0%)	20 (52.6%)	14 (93.3%)*	20 (57.14%)+	10.7	0.013
Highereducation	1 (5.0%)	2 (5.3%)	0 (0%)	3 (8.6%)	1.5	0.68
Hardphysicallabor	16 (80.0%)	20 (52.6%)^	8 (53.3%)	16 (45.7%)	0.5	0.5
Smoking	14 (70.0%)	9 (23.7%)^	4 (26.6%)*	5 (14.3%)	11.5	0.003
Cholesterol, mmol/L	6.65 [5.2–7.3]	6.4 [5.9–6.9]	6.4 [5.4–6.9]	6.4 [5.9–7.4]	1.5	0.73
LDL, mmol/L	2.5 [2.0–3.9]	2.9 [2.3–3.7]	2.9 [2.5–4.1]	3.8 [3.1–4.1]	14.9	0.83
HDL, mmol/L	1.2 [1.1–1.5]	1.12 [0.96–1.59]	1.05 [0.92–1.2]	1.06 [0.94–1.2]	6.3	0.21
Glucose, mmol/L	5.14 [4.37–5.9]	4.7 [4.2–5.5]	5.8 [5.1–6.2]	5.9 [5.1–6.1]	12.9	0.33
SBP, mmHg	140.0 [125.0–150.0]	140.0 [130.0–150.0]	150.0 [130.0–160.0]	140.0 [130.0–150.0]	4.2	0.97
DBP, mmHg	80.0 [80.0–80.0]	80.0 [80.0–80.0]	80.0 [80.0–100.0]	80.0 [80.0–90.0]	6.9	0.44

Note: *Continuous data are presented as median (lower quartile, upper quartile). ^ – p < 0.05 between 1, 2 group; * – p < 0.05 between 3, 4 group, + – p < 0.05 between 3, 4 group. BMI – body mass index; BSA – body surface area; DBP – diastolic blood pressure; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; SBP – systolic blood pressure.*

significantly lower urea and creatinine levels than the corresponding non-indigenous groups.

In the Table 2 presents data on medication use in patients with hypertension across ethnic groups. Approximately half of the patients were unaware of their hypertension before the study. This explains the large number of patients who did not receive adequate therapy or were not treated at all. Overall, the groups were comparable in terms of medication use.

From the absolute echocardiographic parameters of the left heart (Table 3), no significant differences were found between the groups. The data of the longitudinal LV systolic function (Table 4) in the form of a systolic excursion of the septum (s'sept) were the highest in Shor men (p = 0.069), and the LV performance Tei index was the lowest in them (p = 0.034). Also in this group, the minimum isovolumic relaxation time (p = 0.065) was noted.

The degree of LVH in patients is shown in Figure 2. No statistically significant difference was observed among men and women in both ethnic groups with different severity of LVH. At the same time, pronounced LVH was somewhat more common among Shors than among non-indigenous residents (27.6% and 16.0%, respectively, p = 0.03).

The normal geometry of the left ventricle in the

Table 2. Medical therapy in patients with hypertension of different ethnic groups

	Patients of Shor nationality (n = 58)		Patients with non–indigenous ethnicity (n = 50)		p
	Men (n = 20)	Women (n = 38)	Men (n = 15)	Women (n = 35)	
Complete absence of antihypertensive therapy or occasional use	14 (70%)	21 (55,2%)	9 (60%)	19 (54,3%)	$P_{1–3}$ = 0,537 $P_{2–4}$ = 0,933
Beta-blockers	–	1 (2,6 %)	–	–	–
ACE inhibitors	4 (20 %)	4 (10,5 %)	5 (33,3 %)	6 (17,1 %)	$P_{1–3}$ = 0,372 $P_{2–4}$ = 0,964
Calcium channel blockers (amlodipine)	2 (10 %)	5 (13 %)	1 (6,7 %)	3 (8,6 %)	$P_{1–3}$ = 0,727 $P_{2–4}$ = 0,964
Diuretic monotherapy	–	3 (7,9 %)	–	1 (2,9 %)	$P_{2–4}$ = 0,964
Combination therapy: ACE inhibitor + diuretic	–	4 (10,5 %)	–	6 (17,1 %)	$P_{1–3}$ = 0,788 $P_{2–4}$ = 0,964

Table 3. Structural parameters of echocardiography in hypertensive patients of various ethnic groups

	Patients of Shor nationality (n = 58)		Patients with non-indigenous ethnicity (n = 50)		H	p
	Men (n = 20)	Women (n = 38)	Men (n = 15)	Women (n = 35)		
Aorta, mm	35.5 [33.0–37.0]	37.0 [36.0–38.0]	38.0 [37.0–38.0]	37.0 [35.0–38.0]	8.14	0.06
Aorta index, mm/m^2	29.5 [25.4–31.0]	26.0 [24.0–30.0]	28.3 [22.9–31.2]	25.6 [22.2–30.0]	4.14	0.1
TPW, mm	11.0 [11.0–12.0]	12.0 [11.0–13.0]	11.0 [11.0–12.0]	11.0 [11.0–13.0]	1.25	0.38
TPWi, mm/m^2	9.1 [8.5–10.3]	8.6 [7.2–10.3]	8.8 [6.6–9.7]	8.5 [7.5–9.6]	3.7	0.15
TIVS, mm	12.0 [11.0–13.0]	12.5 [11.0–13.0]	11 [11.0–12.0]	12.0 [10.0–13.0]	3.99	0.18
TIVSi, mm/m^2	9.8 [7.9–10.7]	9.08 [8.09–10.4]	8.8 [6.6–9.7]	8.3 [7.2–9.5]	8.7	0.39
LVM, g	173.5 [155.5–193.0]	176.0 [159.0–214.0]	182.0 [167.0–196.0]	185.0 [161.0–205.0]	0.9	0.53
LVMi, g/m^2	141.9 [119.7–164.2]	132.0 [114.0–162.0]	127.4 [105.0–147.0]	134.0 [108.4–154.0]	1.7	0.37
EDD, mm	50.0 [48.0–53.0]	53.0 [48.0–54.0]	55.5 [53.0–56.0]	51.0 [49.0–55.0]	4.7	0.30
EDV, mL	109.5 [103.0–122.0]	132.0 [100.0–142.0]	135.0 [127.0–150.0]	124.0 [104.0–150.0]	6.1	0.15
LVEDVi, mL/m^2	89.4 [84.0–98.0]	86.7 [73.5–110]	102.0 [77.9–120.0]	89.8 [79.5–104.6]	1.5	0.46
LVEF, %	66.0 [62.0–69.0]	65.0 [63.0–68.0]	67.0 [64.0–70.0]	67.0[64.0–70.0]	3.2	0.52
LA, mm	38.0 [35.0–39.0]	38.0 [37.0–40.0]	39.0 [37.0–40.0]	39.0 [37.0–40.0]	4.4	0.26
LAV, mL	81.0 [50.0–89.0]	79.0 [57.0–88.0]	89.0 [68.0–91.0]	81.0 [66.0–89.0]	4.1	0.68
LAVi, mL/m^2	63.2 [41.9–72.5]	54.5 [44.5–62.5]	64.3 [47.8–69.7]	53.1 [40.4–66.4]	3.5	0.14
PA, mm	21.0 [20.0–21.0]	21.0 [20.0–22.0]	22.0 [20.0–22.0]	21.0 [20.0–22.0]	3.9	0.16
PAi, mm/m^2	17.2 [15.0–18.0]	15.7 [13.9–17.9]^	15.3 [12.6–17.6]	15.4 [13–17.4]	5.5	0.05
RA, mm	32.0 [31.5–35.0]	35.0 [32.0–36.0]^	35.0 [33.0–38.0]*	35.0 [32.0–38.0]	7.6	0.04
RAS, cm^2	11.5 [11.5–14.4]	14.4 [11.5–16.3]	15.4 [12.0–17.5]	14.2 [11.5–17.0]	5.4	0.07
RASi, cm^2/m^2	10.0 [8.4–11.7]	10.3 [8.7–11.7]	10.7 [9.3–12.0]	9.3 [7.6–11.5]	2.6	0.78

Note: *^ – p < 0.05 between 1, 2 group; * – p < 0.05 between 3, 4 group. EDD – end-diastolic diameters; EDV – end diastolic volume; i – indices of structural indica-tors to body surface area; LA – diameter of the left atrium; LAV – left atrium volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVM – left ventricular mass; PA – pulmonary artery diameter; RA – diastolic dimension of the right atrium; RAS – right atrial square; TIVS – interventricular septum thickness; TPW – posterior wall thickness.*

whole cohort was equally common in the Shors and in the non-indigenous population (p = 0.163), and only in the Shors men the normal geometry of the left ventricle was less common compared to non-indigenous men (p = 0.023) (Figure 3). Accordingly, concentric LV remodeling was more common among Shors in general and among Shor men, although these differences did not reach statistical significance (p = 0.364 and p = 0.255, respectively). No significant ethnic differences in LV geometry were found in women.

Normal diastolic function of the left ventricle (Figure 4) was detected more often in Shor men than in men of non-indigenous nationality (p = 0.029). Accordingly, grade 1 diastolic dysfunction was detected more often in non-indigenous men than in Shors (p = 0.002). We did not reveal differences in the LV diastolic dysfunction prevalence in women of different ethnicities.

In univariate logistic regression analysis (Supplementary Table 1), the factor associated with severe abnormal LVH in the total sample was glucose (OR = 1.83, 95% CI 1.1–3.03, p = 0.017), which remained an independent factor in the multiple logistic regression model (OR = 1.79, 95% CI 1.08–2.97, p = 0.020). When carrying out univariate and multiple logistic regression analysis, the probable predictor associated with severe abnormal LVH in Shor patients was glucose level (OR = 3.31, 95% CI 1.6–6.85, p = 0.001 and OR = 3.24, 95% CI 1.56–6.70, p = 0.001, respectively). When carrying out univariate logistic regression analysis, the likely predictors associated with severe abnormal LVH in the group of Caucasian patients were SBP (OR = 1.04, 95% CI 1.0–1.08, p = 0.021), DBP (OR = 1.09, 95% CI 1.01–1.17, p = 0.011), heart rate (OR = 1.06, 95% CI 1.0–1.12, p = 0.033), and LDL cholesterol (OR = 1.99, 95% CI 1.04–3.79, p = 0.034). But in the multiple logistic regression model,

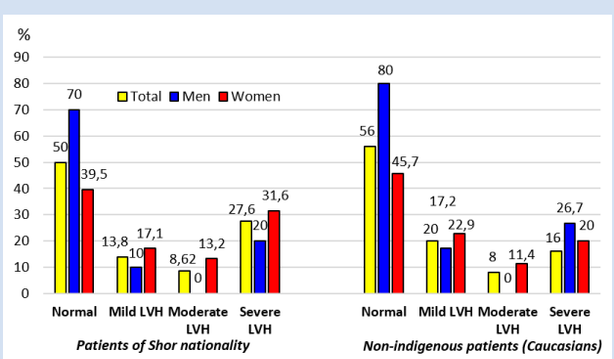


Figure 2. The severity of LVH in patients of different ethnic groups
Note: *LVH – left ventricular hypertrophy.*

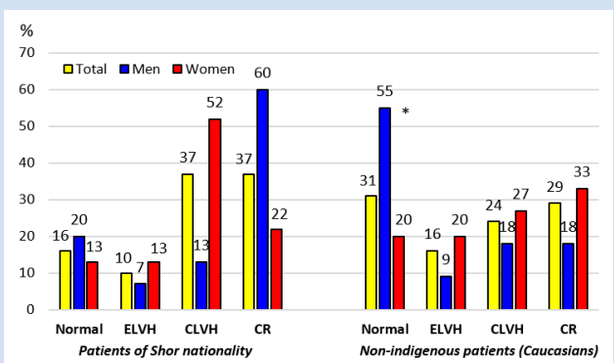


Figure 3. Left ventricular remodeling in patients of different ethnic groups
Note: ** – p < 0.05 compared with Shor men. CLVH – concentric left ventricular hypertrophy; CR – concentric left ventricular remodeling; ELVH – eccentric left ventricular hypertrophy; Normal – normal left ventricular geometry.*

Table 4. Indicators of diastolic function in patients with arterial hypertension of various ethnic groups

	Patients of Shor nationality (n = 58)		Patients with non-indigenous ethnicity (n = 50)		H	p
	Men (n = 20)	Women (n = 38)	Men (n = 15)	Women (n = 35)		
IVRT, msec	68.0 [60.0–81.0]	81.0 [74.0–90.0]	80.0 [67.0–104.0]	89.0 [70.0–100.0]	7.23	0.065
E, cm/sec	76.0 [64.0–89.5]	62.5 [56.0–76.0]	69.0 [57.0–94.0]	61.5 [53–76]	4.74	0.112
A, cm/sec	59.1 [47.1–73.1]	71.3 [57.5–82.0]	68.5 [48.2–83.0]	72.7 [58.7–82.0]	4.50	0.213
E/A	1.3 [1.1–1.54]	0.87 [0.75–1.15]	0.99 [0.63–1.28]	0.81 [0.71–1.27]	4.70	0.016
DT, msec	171.5 [148–200]	203.5 [163.0–222.0]	163.0 [115.0–222.0]	177.0 [137.0–214.0]	3.71	0.295
Vf, cm/sec	47.0 [42–50.5]	47.0 [35.0–53.0]	42.0 [39.0–54.0]	48.0 [39.0–60.0]	1.94	0.585
Lateral e', cm/sec	12.0 [10.0–13.0]	11.5 [9.0–13.0]	11.0 [10.0–14.0]	11.0 [9.0–14.0]	0.58	0.901
Lateral a', cm/sec	9.4 [6.5–12.0]	10.8 [8.2–12.8]	9.4 [6.7–12.03]	10.0 [9.2–12.6]	2.38	0.497
Lateral e'/ a'	1.36 [0.77–1.7]	1.0 [0.87–1.33]	1.04 [0.79–1.73]	1.2 [0.9–1.6]	1.72	0.634
Lateral s', cm/sec	9.5 [9.0–12.0]	9.0 [7.0–10.7]	9.0 [7.8–13.0]	10.0 [8.0–12.0]	2.06	0.559
Septal e'sept, cm/sec	9.5 [9.0–12.0]	9.8 [7.0–12.0]	9.0 [8.0–11.0]	10.0 [7.8–11.0]	1.37	0.712
Septal e' sept/ a' sept	1.0 [0.73–1.2]	0.97 [0.7–1.1]	1.06 [0.6–1.3]	0.95 [0.73–1.3]	0.91	0.822
Septal s' sept, cm/sec	10.3 [10.0–11.3]	9.0 [8.0–10.0] ^	9.0 [8.0–11.0]	9.0 [8.0–11.0]	7.11	0.069
E/e'	0.37 [0.30–0.44]	0.30 [0.26–0.41] ^	0.37 [0.29–0.47]	0.32 [0.28–0.47]	2.68	0.44
Tei, index	0.37 [0.29–0.44]	0.49 [0.40–0.58] ^	0.49 [0.42–0.73] *	0.50 [0.39–0.64]	8.65	0.034

Note: *^ – p < 0.05 between 1, 2 group; * – p < 0.05 between 3, 4 group. A – peak left ventricular filling velocity at atrial contraction; DT – deceleration time of early diastolic mitral flow; E – peak early diastolic left ventricular filling velocity; IVRT – isovolumic relaxation time; s' – systolic mitral annular tissue velocity; Vf – flow propagation velocity; a' – late diastolic mitral annular tissue velocity; e' – early diastolic mitral annular tissue velocity.*

Suppl. Table 1. Factors Associated with severely abnormal LVH in hypertensive patients (Logistic Regression Analysis)

Parameters	OR (95% CI)	p
Model 1 All patients		
Univariate analysis		
Male	2.11 (0.71–6.31)	0.176
Age	1.03 (1.02–0.96)	0.366
Smoking	0.628 (0.24–1.65)	0.341
Smoking Experience	1.0 (0.96–1.05)	0.688
Physical activity	3.32 (0.62–17.64)	0.152
BMI	0.96 (0.89–1.06)	0.418
Waist circumference	0.99 (0.97–1.02)	0.941
Thigh circumference	0.99 (0.97–1.02)	0.991
Systolic blood pressure	1.02 (0.99–1.05)	0.117
Diastolic blood pressure	1.02 (0.97–1.07)	0.411
Heart rate	1.0 (0.68–1.0)	0.684
Glucose	1.83 (1.1–3.03)	0.017
Total cholesterol	1.05 (0.68–1.63)	0.800
Triglyceride	0.93 (0.55–1.58)	0.806
LDL cholesterol	1.12 (0.74–1.69)	0.591
HDL cholesterol	0.98 (0.49–1.96)	0.961
Urea	1.0 (0.98–1.03)	0.691
Creatinine	0.87 (0.67–1.13)	0.296
Multivariate analysis		
Glucose	1.79 (1.08–2.97)	0.020
Model 2 Patients of Shor nationality		
Male	1.52 (0.44–5.19)	0.495
Age	1.01 (0.95–1.08)	0.624
Smoking	0.47 (1.16–1.44)	0.186
Smoking Experience	1.01 (0.96–1.07)	0.463
Physical activity	8.93 (0.83–95.2)	0.066
BMI	0.9 (0.8–1.01)	0.098
Waist circumference	0.98 (0.95–1.01)	0.386
Thigh circumference	0.99 (0.94–1.04)	0.721
Systolic blood pressure	1.0 (0.97–1.03)	0.958
Diastolic blood pressure	0.96 (0.89–1.03)	0.281
Heart rate	0.97 (0.92–1.02)	0.250
Glucose	3.31 (1.6–6.85)	0.001
Total cholesterol	0.79 (0.48–1.29)	0.347
Triglyceride	0.9 (0.48–1.67)	0.749
LDL cholesterol	0.77 (0.45–1.29)	0.32
HDL cholesterol	1.18 (0.62–2.26)	0.598
Urea	1.0 (0.98–1.03)	0.509
Creatinine	078 (0.57–1.06)	0.110
Multivariate analysis		
Glucose	3.24 (1.56–6.7)	0.001
Model 3 Patients with non-indigenous ethnicity		
Male	3.6 (0.41–31.2)	0.239
Age	1.03 (0.94–1.14)	0.595
Smoking	1.28 (0.24–6.87)	0.766
Experience of Smoking	0.98 (0.91–1.06)	0.718
Physical activity	0.76 (0.1–5.5)	0.784
BMI	1.06 (0.93–1.22)	0.332
Waist circumference	1.02 (0.98–1.06)	0.281
Thigh circumference	1.01 (0.95–1.07)	0.632
Systolic blood pressure	1.04 (1.0–1.08)	0.021
Diastolic blood pressure	1.09 (1.01–1.17)	0.011
Heart rate	1.06 (1.0–1.12)	0.033
Glucose	1.06 (0.69–1.62)	0.782
Total cholesterol	1.9 (0.89–4.11)	0.095
Triglyceride	1.01 (0.45–2.29)	0.963
LDL cholesterol	1.99 (1.04–3.79)	0.034
HDL cholesterol	0.26 (0.1–3.7)	0.324
Urea	0.99 (0.96–1.03)	0.792
Creatinine	1.12 (0.73–1.71)	0.59

Note: *BMI – body mass index; CI – confidence interval; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; OR – odds ratio.*

none of these factors were independently associated with severe abnormal LVH.

Discussion

Our study has found no differences in the structural parameters of the left heart and the severity of left ventricular hypertrophy dependent on ethnicity of hypertensive patients. Normal geometry of the left ventricle was more common in non-indigenous men than in Shor men. At the same time, Shor men were more likely to have normal LV diastolic function compared to non-indigenous men. The LVH severity was associated with glucose levels in Shors, and with blood pressure and heart rate in Caucasians.

The obtained results were somewhat unexpected for us. In the previous study, when comparing healthy people of Shor ethnicity and Caucasians, the differences in structural parameters were more noticeable, in particular, there was a significant increase in the indices of the end-diastolic diameter of the LV, left atrium and diameter of the pulmonary artery in men and women of Shor nationality relative to Caucasians. Moreover, there was a significant increase in the indices of the aorta diameter, of the LV posterior wall and interventricular septum thickness, and the mass of the left ventricular myocardium among indigenous women [11]. Such differences can be partly explained by the younger age of the examined healthy persons. In our opinion, in this case, this does not indicate the presence of "hypertensive cardio-myopathy" in the absence of hypertension, since differences in LVMi in people of different ethnicity were noted earlier in multicenter registries [18–21]. In particular, it was shown that the values of LVMi in women from different regions of Asia were higher than in Caucasian women [21]. Apparently, development of arterial hypertension and age-related changes leveled most of the initial ethnic differences in the compared cohorts. Similar data were obtained in the study of rural residents of Gornaya Shoria; it was shown that the LV myocardial mass index in the groups of hypertensive patients of the indigenous and non-indigenous population did not differ, although the absolute values of the end-diastolic size and LV myocardial mass were higher in Caucasians [18].

In previous studies, the following patterns were noted: LV myocardial mass was lower in healthy representatives of South Asia than in Caucasians and Afro-Caribbean in the SABER study [19]. A meta-analysis by Poppe KK et al., noted a significant geographic variability of LV myocardial mass values in healthy individuals. Lower values of LVMM were found in residents of Asia and South America compared with representatives of Europe and North America. The review also found that BSA indexing does not improve the relevance of recommended reference ranges for either sex and does not seem to account for differences between populations [20]. That study was

limited by the lack of LV myocardial mass analysis in individual ethnic groups, since ethnicity was limited to definition at the country level, and the details of ethnic composition depended on the focus of a separate study.

The results of the EchoNoRMAL meta-analysis led to a proposition for standards for left ventricular indices in various ethnic groups [21]. Thus, the normative values of LVMM in men were lower in the Middle East, and even lower in South Asians as compared to Caucasians. On the other hand, LVMM values were lower in Caucasian women than in residents of different regions of Asia [21]. At the same time, studies in healthy individuals cannot be extended to cohorts of patients with various pathologies; this requires additional studies [15]. Different results of the echocardiography parameters comparing Shors and Caucasians among healthy individuals and hypertensive patients in our study are consistent with this statement.

In the WASE study, the protocol for assessing left ventricular parameters was standardized, with a wider representation of Asian countries (41.8% of subjects). That work found significant cross-country variations for all LV parameters reflecting LV size (size, mass, and volume), even after indexing body surface area, with LV end-diastolic and end-systolic volumes having the greatest variation. For both sexes, the largest volumes were recorded in Australia and the smallest were found in India. This finding suggests that, in addition to gender and body surface area, country-specific assessments of LV volumes should be considered ($p < 0.05$ for all). While the differences in the main parameters of the LV were insignificant between Asians and Caucasians [10], the other races had the smallest values of the volumes and mass of the LV myocardium. One gets the impression that the representatives of the Shor nationality in this regard are closer to the indicators of the Asian ethnic groups.

Fewer studies have focused on comparing left ventricular diastolic function in individuals of different nationalities. Interestingly, the recently published results of the WASE study [22] have shown that Asians had lower e ‘speeds, higher E/e’ and lower LAVIs in almost all age groups compared to Caucasians. Similar findings were reported by Chahal et al. [23]: while comparing data from healthy Caucasians and Indian Asians living in London, Asians had a significantly lower e ‘rate and a higher E/e’ than whites with similar E and E / A rates. Lower indices of the main LV diastolic function parameters served as the basis for the development of separate standards for ethnic Asians in a recently published study [24]. Nevertheless, in our study, E/A rates were higher in Shors men than non-indigenous men of Gornaya Shoria with arterial hypertension, differences in diastolic function were noted in Shors and non-indigenous women. It is quite possible that the reason for this is leveling of the initial differences following the development of the pathological changes.

Unlike non-indigenous ethnicity in Shors with hypertension the only independent predictor of severe left ventricular hypertrophy was glucose levels, not blood pressure and heart rate. Indeed, structural myocardial changes characterized by the development of left ventricular hypertrophy have been observed in diabetes mellitus [25]. We did not include patients with diabetes mellitus in this study, but we did not conduct targeted screening for prediabetes. At the same time, prediabetes can also be accompanied by impaired left ventricular function, including the development of heart failure [26]. Patients with prediabetes (detected by HbA1c levels) also showed a decreased E/A ratio, higher left atrial volume, and sphericity index compared to the control group [27]. Furthermore, impaired glucose metabolism, including prediabetes, was shown to be associated with increased left ventricular wall thickness, independent of hypertension [28]. It appears that Shors with arterial hypertension should additionally be actively screened for carbohydrate metabolism disorders.

In rural residents of Gornaya Shoria, the LV hypertrophy prevalence in hypertensive patients was higher in the Shor group than in the non-indigenous (Caucasian) group. At the same time, various genetic associations with LV hypertrophy were established in different ethnic groups. Among the Shors, these were the MTHFR gene according to the log-additive mode of inheritance, the A/G genotype of the ADRB1 gene among persons with normal body weight, the I/D genotype of the ACE gene among men; among Caucasians, the D/D genotype of the ACE gene for the codominant mode of inheritance, the NOS3 gene for the log-additive mode of inheritance [18]. In addition to genetic factors, many factors affect LV myocardial mass, including age, sex, body size and composition, level of physical activity, blood pressure [29], and presence of other diseases (for example, diabetes mellitus). In healthy representatives of the Shor nationality living in rural areas, in addition to genetic factors, LVMM is also influenced by the traditional way of life, which includes hunting, gathering, and high physical activity in the middle mountains. In our sample, living in a city significantly changes the lifestyle of the Shors, and we have not identified any differences in the severity of LVH, only noting differences in the factors associated with the LVH presence. Our data are consistent with the opinion that the influence of environment seems to be critical in explaining most of the ethnic differences in LV mass when compared with genetic factors [29].

What is the clinical significance of this study? While previous studies have found ethnic differences in geographically diverse populations, the impact of changes in environment and socioeconomic status remains unknown. Consequently, it remains unclear whether the normal performance for a particular ethnic group living in their home area will be the same

compared to people of the same ethnic group living in a culturally and economically different environment? Changes in the habitat often entail changes in diet, lifestyle and, as a result, in physique, which can affect the norms of echocardiography values based on indexing body surface area [29]. In this light, the fact of leveling of ethnic differences in the frequency of detection of LV hypertrophy in arterial hypertension when examining a cohort of urban residents in comparison with previously identified patterns in rural residents is of undoubted interest. This can be a useful addition to studying of adaptation to changing environmental conditions due to the intensive industrial development of the Gornaya Shoria region, urbanization and food system transformation [14], as well as the possibility of influencing these mechanisms in order to improve the quality of life and prevent cardiovascular disease risk factors.

It would be interesting to study the effect of drug therapy on echocardiographic parameters in this ethnic group. For example, in previous studies in patients with CHF, conflicting results have been obtained. So, in patients with dilated cardiomyopathy, drug therapy causes favorable remodeling of the heart, regardless of ethnicity (south or north of Europe) [30]. At the same time, the use of sacubitril/valsartan in patients with symptomatic HF-rEF improvement in LV EF was less pronounced in black patients compared with Caucasians [31]. However, the cross-sectional design of this study does not allow us to investigate this issue, which requires prospective studies.

Although the Shors are a small people (the total number of which is about 14 thou-sand people), however, they are close to other Turkic-speaking peoples living in Siberia (Altaians, Khakasses, Chulyms, etc.). Therefore, the scientific results obtained by us can be useful for studying representatives of both other small peoples of Siberia and other representatives of the Mongoloid race in Asia.

Study limitation

A limitation of the study is the relatively small number of patients included. This was due to the relatively small number of Shors living in urban areas. The data obtained in this study, due to the small size of the sample, cannot be generalized to the entire Shor population and give not a global, but a preliminary idea. Also, the effect of obesity on the structural and functional parameters of the heart was not considered due to the small number of Shor men with increased body weight. There was a gender imbalance in our sample (only 35 from 108 patients were male), which was one of the limitations of the study. Age at menopause in women was not considered, which may have influenced the study results in female ethnic groups. In this work, we did not compare the age indicators of the structure and function of the ventricles, since the study groups were comparable in age. Furthermore, the present study did not conduct screening carbohydrate metabolism disorders, which prevented the identification of prediabetes in the examined cohort. Also, we did not use more modern methods for assessing the state of the left heart (for example, 3D-echocardiography), but our results are quite consistent with real clinical practice, where patients with arterial hypertension are usually examined using routine transthoracic echocardiography. Conducting echocardiography by one operator, on the one hand, allowed us to avoid the need to assess reproducibility between operators. On the other hand, it becomes impossible to determine to what extent the results can be reproduced by different people. Therefore, the use of a single operator in this study is another of its limitations, potentially leading to biased or less reproducible results. Also, the cross-sectional design of the study does not allow for establishing causal relationships in the identified associations.

Conclusion

In the present study, hypertensive urbanized Shors had no significant difference in left ventricular dimensions compared to Caucasian. The LVMM index did not differ between the ethnic groups; however, the severe abnormal LVH was associated with glucose level in the Shors, and with SBP, DBP, and heart rate in Caucasians. The Shor men were more likely to have normal LV diastolic function and LV concentric remodeling, while non-indigenous men had normal LV geometry more often. This study can be useful in assessing the impact of the development of arterial hypertension, as well as the impact of changing the lifestyle of the Shors when moving to the city from rural areas on ethnic differences in echocardiography.

Conflict of interest

N.S. Gomozova declares no conflict of interest. A.N. Sumin is a member of the editorial board of the journal “Complex Issues of Cardiovascular Diseases”. A.V. Shcheglova declares no conflict of interest. O.G. Arkhipov declares no conflict of interest.

Financing

The authors declare no funding for the study.

Author Information Form

Gomozova Nina S., Head of the Therapy Department No. 1, Rehabilitation Center “Topaz”, Myski, Russian Federation

Sumin Alexey N., PhD, MD, Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Shcheglova Anna V., PhD, Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Arkhipov Oleg G., PhD, MD, Ultrasound doctor of private practice, IE Arkhipov Oleg Gennadievich, Myski, Russian Federation

Author Contribution Statement

GNS – data collection, analysis and interpretation, contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShchAV – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

AOG – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kawel-Boehm N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Carr JJ, Shea S, Lima JAC, Bluemke DA. Left Ventricular Mass at MRI and Long-term Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Radiology. 2019;293(1):107-114. doi: 10.1148/radiol.2019182871.

2. Lertlaksameewilai P, Songsangjinda T, Kaolawanich Y, Yindeengam A, Krittayaphong R. Extracellular volume and left ventricular hypertrophy by cardiac magnetic resonance are independent predictors of cardiovascular outcome in obesity. Sci Rep. 2022;12(1):18758. doi: 10.1038/s41598-022-23672-1.

3. Lang RM, Mor-Avi V. One Size Does Not Fit All: A Cliché or a Hard Fact in Cardiac Chamber Quantification? JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Jun;8(6):666-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.002.

4. Asch FM, Banchs J, Price R, Rigolin V, Thomas JD, Weissman NJ, Lang RM. Need for a Global Definition of Normative Echo Values-Rationale and Design of the World Alliance of Societies of Echocardiography Normal Values Study (WASE). J Am Soc Echocardiogr. 2019;32(1):157-162.e2. doi: 10.1016/j.echo.2018.10.006.

5. Piskorz D. Ethnicity and Left Ventricular Hypertrophy: Tools and Uncertainties. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Sep;25(3):291-294. doi: 10.1007/s40292-018-0271-2.

6. Wegener A, Kaagaard MD, Gomes LC, Holm AE, Matos LO, Lima KO, Vieira IVM, de Souza RM, Olsen FJ, Marinho CRF, Biering-Sørensen T, Silvestre OM, Brainin P. Reference values for left ventricular dimensions, systolic and diastolic function: a study from the Amazon Basin of Brazil. Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Nov 22. doi: 10.1007/s10554-021-02475-x.

7. Sheng Y, Li M, Xu M, Zhang Y, Xu J, Huang Y, Li X, Yao G, Sui W, Zhang M, Zhang Y, Zhang C, Zhang Y, Zhang M. Left ventricular and atrial remodelling in hypertensive patients using thresholds from international guidelines and EMINCA data. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Jan 24;23(2):166-174. doi: 10.1093/ehjci/jeab216.

8. Vidula MK, Chirinos JA. Adverse cardiac remodelling: discerning the normal from the pathologic using ethnic-specific echocardiographic thresholds. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(2):175-176. doi: 10.1093/ehjci/jeab246.

9. Cuspidi C, Tadic M. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Need of ethnic-specific criteria. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Nov;24(11):1530-1531. doi: 10.1111/jch.14578.

10. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, Fajardo PG, Kasliwal RR, Kirkpatrick JN, Monaghan MJ, Muraru D, Ogunyankin KO, Park SW, Ronderos RE, Sadeghpour A, Scalia GM, Takeuchi M, Tsang W, Tucay ES, Tude Rodrigues AC, Vivekanandan A, Zhang Y, Blitz A, Lang RM; WASE Investigators. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. J Am Soc Echocardiogr. 2019 Nov;32(11):1396-1406.e2. doi: 10.1016/j.echo.2019.08.012.

11. Архипов О.Г., Суслова Н.С., Сумин А.Н. Структурные и функциональные показатели эхокардиографии у здоровых представителей коренного и некоренного урбанизированного населения горной шории. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(1):152–161. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-152-161

12. Sumin AN, Gomozova NS, Shcheglova AV, Arkhipov OG. Ethnic differences in right ventricular structure and function in urbanized hypertensive patients in the Gornaya Shoriya region. Sci Rep. 2023 Mar 21;13(1):4628. doi: 10.1038/s41598-023-31834-y.

13. Mulerova T, Ogarkov M, Uchasova E, Voevoda M, Barbarash O. A comparison of the genetic and clinical risk factors for arterial hypertension between indigenous and non-indigenous people of the Shoria Mountain Region. Clin Exp Hypertens. 2018;40(4):324-331. doi: 10.1080/10641963.2017.1377215.

14. Е.В. Михалина, Т.А. Мулерова, О.М. Поликутина, М.Ю. Огарков. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4S): 15-21. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21

15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16:233-270.

16. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jul;28(7):727-54. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.002.

17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

18. Барбараш О.Л., Мулерова Т.А., Максимов В.Н., Чигисова А.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии у населения горной шории. Роль генетического поли-

морфизма. Кардиология. 2018;58(9):37-46. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10147.

19. Park CM, March K, Ghosh AK, Jones S, Coady E, Tuson C, Francis D, Mayet J, Tillin T, Chaturvedi N, Hughes AD. Left-ventricular structure in the Southall And Brent REvisited (SABRE) study: explaining ethnic differences. Hypertension. 2013 May;61(5):1014-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00610.

20. Poppe KK, Bachmann ME, Triggs CM, Doughty RN, Whalley GA. Geographic variation in left ventricular mass and mass index: a systematic review. J Hum Hypertens. 2012 Jul;26(7):420-9. doi: 10.1038/jhh.2011.56.

21. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Jun;8(6):656-65. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.02.014.

22. Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, Fajardo PG, Kasliwal RR, Kirkpatrick JN, Monaghan MJ, Muraru D, Ogunyankin KO, Park SW, Ronderos RE, Sadeghpour A, Scalia GM, Takeuchi M, Tsang W, Tucay ES, Tude Rodrigues AC, Vivekanandan A, Zhang Y, Blitz A, Lang RM, Asch FM; WASE Investigators. Left Ventricular Diastolic Function in Healthy Adult Individuals: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. J Am Soc Echocardiogr. 2020 Oct;33(10):1223-1233. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.008.

23. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Ethnicity-related differences in left ventricular function, structure and geometry: a population study of UK Indian Asian and European white subjects. Heart. 2010 Mar;96(6):466-71. doi: 10.1136/hrt.2009.173153.

24. Chang SN, Sung KT, Huang WH, Lin JW, Chien SC, Hung TC, Su CH, Hung CL, Tsai CT, Wu YW, Chiang FT, Yeh HI, Hwang JJ. Sex, racial differences and healthy aging in normative reference ranges on diastolic function in Ethnic Asians: 2016 ASE guideline revisited. J Formos Med Assoc. 2021;120(12):2160-2175. doi: 10.1016/j.jfma.2020.12.024.

25. Barutta F, Andreis A, Beccuti G, Ferro A, Bollati M, Bellini S, Montesano G, Mengozzi G, Bellettini M, De Ferrari GM, Alunni G, Broglio F, Gruden G. Neck Circumference and the Heart: Unveiling a New Anthropometric Marker for LVH Risk in Type 2 Diabetes-The TESEO Study. Diabetes Metab Res Rev. 2025 Nov;41(8):e70106. doi: 10.1002/dmrr.70106.

26. Ghany R, Tamariz L, Chen G, Dawkins E, Forbes E, Tajiri T, Palacio A. Impact of Prediabetes on Cardiac Function Among Primary Care Patients. Metab Syndr Relat Disord. 2023 Aug;21(6):314-318. doi: 10.1089/met.2021.0006.

27. Di Pino A, Mangiafico S, Urbano F, Scicali R, Scandura S, D'Agate V, Piro S, Tamburino C, Purrello F, Rabuazzo AM. HbA1c Identifies Subjects With Prediabetes and Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Oct 1;102(10):3756-3764. doi: 10.1210/jc.2017-00954.

28. Rospleszcz S, Schafnitzel A, Koenig W, Lorbeer R, Auweter S, Huth C, Rathmann W, Heier M, Linkohr B, Meisinger C, Hetterich H, Bamberg F, Peters A. Association of glycemic status and segmental left ventricular wall thickness in subjects without prior cardiovascular disease: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Aug 9;18(1):162. doi: 10.1186/s12872-018-0900-7.

29. de Simone G. Left ventricular hypertrophy in blacks and whites: different genes or different exposure? Hypertension. 2005;46(1):23-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000169974.90293.4c.

30. Nuzzi V, Raafs A, Manca P, Henkens MTHM, Gregorio C, Boscutti A, Verdonschot J, Hazebroek M, Knackstedt C, Merlo M, Stolfo D, Sinagra G, Heymans SRB. Left Atrial Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2023 Feb;36(2):154-162. doi: 10.1016/j.echo.2022.10.017.

31. Holm N, Bromage DI, Cannata A, DeCourcey J, Bhatti P, Huang M, McDonagh TA. Association between ethnicity and degree of improvement in cardiac function following initiation of sacubitril/valsartan. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2022 Jan 1;23(1):37-41. doi: 10.2459/JCM.0000000000001268.

REFERENCES

1. Kawel-Boehm N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Carr JJ, Shea S, Lima JAC, Bluemke DA. Left Ventricular Mass at MRI and Long-term Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Radiology. 2019;293(1):107-114. doi: 10.1148/radiol.2019182871.

2. Lertlaksameewilai P, Songsangjinda T, Kaolawanich Y, Yindeengam A, Krittayaphong R. Extracellular volume and left ventricular hypertrophy by cardiac magnetic resonance are independent predictors of cardiovascular outcome in obesity. Sci Rep. 2022;12(1):18758. doi: 10.1038/s41598-022-23672-1.

3. Lang RM, Mor-Avi V. One Size Does Not Fit All: A Cliché or a Hard Fact in Cardiac Chamber Quantification? JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Jun;8(6):666-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.002.

4. Asch FM, Banchs J, Price R, Rigolin V, Thomas JD, Weissman NJ, Lang RM. Need for a Global Definition of Normative Echo Values-Rationale and Design of the World Alliance of Societies of Echocardiography Normal Values Study (WASE). J Am Soc Echocardiogr. 2019;32(1):157-162.e2. doi: 10.1016/j.echo.2018.10.006.

5. Piskorz D. Ethnicity and Left Ventricular Hypertrophy: Tools and Uncertainties. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Sep;25(3):291-294. doi: 10.1007/s40292-018-0271-2.

6. Wegener A, Kaagaard MD, Gomes LC, Holm AE, Matos LO, Lima KO, Vieira IVM, de Souza RM, Olsen FJ, Marinho CRF, Biering-Sørensen T, Silvestre OM, Brainin P. Reference values for left ventricular dimensions, systolic and diastolic function: a study from the Amazon Basin of Brazil. Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Nov 22. doi: 10.1007/s10554-021-02475-x.

7. Sheng Y, Li M, Xu M, Zhang Y, Xu J, Huang Y, Li X, Yao G, Sui W, Zhang M, Zhang Y, Zhang C, Zhang Y, Zhang M. Left ventricular and atrial remodelling in hypertensive patients using thresholds from international guidelines and EMINCA data. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Jan 24;23(2):166-174. doi: 10.1093/ehjci/jeab216.

8. Vidula MK, Chirinos JA. Adverse cardiac remodelling: discerning the normal from the pathologic using ethnic-specific echocardiographic thresholds. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(2):175-176. doi: 10.1093/ehjci/jeab246.

9. Cuspidi C, Tadic M. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Need of ethnic-specific criteria. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Nov;24(11):1530-1531. doi: 10.1111/jch.14578.

10. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, Fajardo PG, Kasliwal RR, Kirkpatrick JN, Monaghan MJ, Muraru D, Ogunyankin KO, Park SW, Ronderos RE, Sadeghpour A, Scalia GM, Takeuchi M, Tsang W, Tucay ES, Tude Rodrigues AC, Vivekanandan A, Zhang Y, Blitz A, Lang RM; WASE Investigators. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. J Am Soc Echocardiogr. 2019 Nov;32(11):1396-1406.e2. doi: 10.1016/j.echo.2019.08.012.

11. Arkhipov O.G., Suslova N.S., Sumin A.N. Structural and Functional Indicators of Echocardiography in Healthy Representatives of Indigenous and Non-organized Urbanized Population of Gornaya Shoria. The Siberian Medical Journal. 2019;34(1):152–161. (in Russ)

12. Sumin AN, Gomozova NS, Shcheglova AV, Arkhipov

OG. Ethnic differences in right ventricular structure and function in urbanized hypertensive patients in the Gornaya Shoriya region. Sci Rep. 2023 Mar 21;13(1):4628. doi: 10.1038/s41598-023-31834-y.

13. Mulerova T, Ogarkov M, Uchasova E, Voevoda M, Barbarash O. A comparison of the genetic and clinical risk factors for arterial hypertension between indigenous and non-indigenous people of the Shoria Mountain Region. Clin Exp Hypertens. 2018;40(4):324-331. doi: 10.1080/10641963.2017.1377215.

14. Mihalina EV, Mulerova TA, Polikutina OM, Ogarkov MYu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998-2001 and 2013-2017). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4S): 15-21 (in Russ)

15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16:233-270.

16. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jul;28(7):727-54. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.002.

17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

18. Barbarash OL, Mulerova TA, Maksimov VN, Chigisova AN, Voevoda MI, Ogarkov MY. Left Ventricular Myocardial Hypertrophy as a Result of Arterial Hypertension Among Mountain Shoria Population. The Role of Genetic Polymorphism. Kardiologiia. 2018 Sep;58(9):37-46 (In Russ)

19. Park CM, March K, Ghosh AK, Jones S, Coady E, Tuson C, Francis D, Mayet J, Tillin T, Chaturvedi N, Hughes AD. Left-ventricular structure in the Southall And Brent REvisited (SABRE) study: explaining ethnic differences. Hypertension. 2013 May;61(5):1014-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00610.

20. Poppe KK, Bachmann ME, Triggs CM, Doughty RN, Whalley GA. Geographic variation in left ventricular mass and mass index: a systematic review. J Hum Hypertens. 2012 Jul;26(7):420-9. doi: 10.1038/jhh.2011.56.

21. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Jun;8(6):656-65. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.02.014.

22. Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, Fajardo PG, Kasliwal RR, Kirkpatrick JN, Monaghan MJ, Muraru D, Ogunyankin KO, Park SW, Ronderos RE, Sadeghpour A, Scalia GM, Takeuchi M, Tsang W, Tucay ES, Tude Rodrigues AC, Vivekanandan A, Zhang Y, Blitz A, Lang RM, Asch FM; WASE Investigators. Left Ventricular Diastolic Function in Healthy Adult Individuals: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. J Am Soc Echocardiogr. 2020 Oct;33(10):1223-1233. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.008.

23. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Ethnicity-related differences in left ventricular function, structure and geometry: a population study of UK Indian Asian and European white subjects. Heart. 2010 Mar;96(6):466-71. doi: 10.1136/hrt.2009.173153.

24. Chang SN, Sung KT, Huang WH, Lin JW, Chien SC, Hung TC, Su CH, Hung CL, Tsai CT, Wu YW, Chiang FT, Yeh HI, Hwang JJ. Sex, racial differences and healthy aging in normative reference ranges on diastolic function in Ethnic Asians: 2016 ASE guideline revisited. J Formos Med Assoc. 2021;120(12):2160-2175. doi: 10.1016/j.jfma.2020.12.024.

25. Barutta F, Andreis A, Beccuti G, Ferro A, Bollati M, Bellini S, Montesano G, Mengozzi G, Bellettini M, De Ferrari GM, Alunni G, Broglio F, Gruden G. Neck Circumference and the Heart: Unveiling a New Anthropometric Marker for LVH Risk in Type 2 Diabetes-The TESEO Study. Diabetes Metab Res Rev. 2025 Nov;41(8):e70106. doi: 10.1002/dmrr.70106.

26. Ghany R, Tamariz L, Chen G, Dawkins E, Forbes E, Tajiri T, Palacio A. Impact of Prediabetes on Cardiac Function Among Primary Care Patients. Metab Syndr Relat Disord. 2023 Aug;21(6):314-318. doi: 10.1089/met.2021.0006.

27. Di Pino A, Mangiafico S, Urbano F, Scicali R, Scandura S, D'Agate V, Piro S, Tamburino C, Purrello F, Rabuazzo AM. HbA1c Identifies Subjects With Prediabetes and Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Oct 1;102(10):3756-3764. doi: 10.1210/jc.2017-00954.

28. Rospleszcz S, Schafnitzel A, Koenig W, Lorbeer R, Auweter S, Huth C, Rathmann W, Heier M, Linkohr B, Meisinger C, Hetterich H, Bamberg F, Peters A. Association of glycemic status and segmental left ventricular wall thickness in subjects without prior cardiovascular disease: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Aug 9;18(1):162. doi: 10.1186/s12872-018-0900-7.

29. de Simone G. Left ventricular hypertrophy in blacks and whites: different genes or different exposure? Hypertension. 2005;46(1):23-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000169974.90293.4c.

30. Nuzzi V, Raafs A, Manca P, Henkens MTHM, Gregorio C, Boscutti A, Verdonschot J, Hazebroek M, Knackstedt C, Merlo M, Stolfo D, Sinagra G, Heymans SRB. Left Atrial Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2023 Feb;36(2):154-162. doi: 10.1016/j.echo.2022.10.017.

31. Holm N, Bromage DI, Cannata A, DeCourcey J, Bhatti P, Huang M, McDonagh TA. Association between ethnicity and degree of improvement in cardiac function following initiation of sacubitril/valsartan. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2022 Jan 1;23(1):37-41. doi: 10.2459/JCM.0000000000001268.

Для цитирования: *Гомозова Н.С., Сумин А.Н., Щеглова А.В., Архипов О.Г. Показатели эхокардиографии у представителей урбанизированной этнической группы шорцев с артериальной гипертензией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 48-59. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-48-59*

To cite: *Gomozova N.S., Sumin A.N., Shcheglova A.V., Arkhipov O.G. Echocardiography indices in urbanized Shor ethnic group representatives with arterial hypertension. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 48-59. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-48-59*

УДК 616.12-089.843:616.74-009.54
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-60-71

ФЕНОТИП МЫШЕЧНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, Д.П. Голубовская, Я.И. Брюханов, Д.Н. Федорова, М.И. Аньчкова, Т.Б. Печерина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В исследовании впервые выявлен специфический фенотип мышечного статуса у пациентов в листе ожидания трансплантации сердца: выраженная слабость мышц нижних конечностей (снижение силы на 30–70%) по сравнению с другими категориями кардиохирургических больных. Установлена системность мышечного вовлечения – тесная взаимосвязь силы симметричных мышечных групп нижних конечностей, что обосновывает необходимость разработки персонифицированных реабилитационных программ, в том числе с применением электромиостимуляции для коррекции выявленных нарушений.

Цель	Сопоставить мышечный статус пациентов в листе ожидания трансплантации сердца (ТС) и у других категорий больных кардиохирургической клиники.
Материалы и методы	Исследование выполнено с участием 213 пациентов, разделенных на три группы: группа I (n = 30) – кандидаты на ТС; группа II (n = 122) – кардиохирургические пациенты перед плановой операцией; группа III (n = 61) – кардиохирургические пациенты с осложненным послеоперационным периодом. В рамках исследования проводили комплексную оценку клинико анамнестического статуса и инструментальную диагностику. Мышечный статус оценивали с помощью изокинетического динамометра Lafayette MMT 01165 (сила разгибателей/сгибателей коленных суставов и стоп) и динамометра ДК 100 (сила хвата кистей). Оценивали параметры эхокардиографии, у пациентов группы I дополнительно проводили объемную сфигмографию для оценки показателей сосудистой жесткости и характеристик гемодинамики.
Результаты	В группе I отмечена большая доля мужчин ($p = 0,042$) и частота реваскуляризации ($p \leq 0,027$) по сравнению с группами II и III. У пациентов группы I выявлены выраженные структурно функциональные изменения сердца: увеличение левых и правых размеров сердца и критически низкая ФВ ЛЖ (22%; $p < 0,001$). Группа I продемонстрировала значимое снижение силы мышц нижних конечностей относительно групп II/III ($p < 0,001$): разгибатели колена – на 30,1–40,2%, сгибатели колена – на 35,8–36,4%, разгибатели стопы – на 69,4–69,9%, сгибатели стопы – на 37,8–44,2%. Сила хвата кистей не различалась между группами ($p > 0,100$). Регрессионный анализ подтвердил системность мышечного вовлечения: выявлена тесная взаимосвязь силы симметричных мышечных групп ($p < 0,001$).
Заключение	У пациентов в листе ожидания ТС выявлена выраженная слабость мышц нижних конечностей по сравнению с другими категориями кардиохирургических больных. При множественном регрессионном анализе для разгибателей колена справа выявлена ассоциация только с контралатеральными мышцами, но не с другими мышечными группами. Полученные результаты будут способствовать разработке и оценке эффективности персонифицированных программ электростимуляции скелетных мышц у больных в листе ожидания ТС.

Ключевые слова Трансплантация сердца • Хроническая сердечная недостаточность • Мышечный статус • Электромиостимуляция

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Алексей Николаевич Сумин, an_sumin@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alexey N. Sumin, an_sumin@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

MUSCLE STATUS PHENOTYPE IN PATIENTS ON THE WAITING LIST FOR CARDIAC TRANSPLANTATION

A.N. Sumin, A.V. Shcheglova, D.P. Golubovskaya, Ya.I. Bryukhanov, D.N. Fedorova, M.I. Anchkova, T.B. Pecherina

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• The study was the first to identify a specific phenotype of muscle status in patients on the waiting list for heart transplantation: pronounced weakness of the lower extremity muscles (a decrease in strength by 30–70%) compared to other categories of cardiac surgical patients. The study also revealed the systemic nature of muscle involvement, with a close correlation between the strength of the symmetrical muscle groups in the lower extremities, which highlights the need for personalized rehabilitation programs, including the use of electromyostimulation to address these impairments.

Aim	To compare the muscular status of patients on the heart transplantation (HT) waiting list with that of other cardiac surgery patients.
Methods	The study included 213 patients divided into three groups: Group I (n = 30) – HT candidates; Group II (n = 122) – patients prior to scheduled cardiac surgery; Group III (n = 61) – patients with a complicated postoperative period. Muscular status was assessed using the Lafayette MMT 01165 isokinetic dynamometer (knee and foot extensors/flexors) and the DK 100 dynamometer (handgrip strength). Echocardiography was performed in all groups; volume sphygmography (vascular stiffness and hemodynamics) – in Group I.
Results	Group I had a higher proportion of males (p = 0,042) and revascularization rate (p ≤ 0,027) vs. Groups II/III. Patients in Group I showed enlarged heart dimensions and critically low LVEF (22%; p < 0,001). Group I demonstrated significant lower limb muscle weakness vs. Groups II/III (p < 0,001): knee extensors – 30,1–40,2% lower; knee flexors – 35,8–36,4% lower; foot extensors – 69,4–69,9% lower; foot flexors – 37,8–44,2% lower. Handgrip strength did not differ between groups (p > 0,100). Regression analysis confirmed systemic muscular involvement (strong interrelationship between symmetrical muscle groups, p < 0,001).
Conclusion	Patients on the HT waiting list show severe lower limb muscle weakness compared to other cardiac surgery patients. Multiple regression analysis revealed that right knee extensors associate only with contralateral muscles. Findings will inform personalized electromyostimulation programs for HT candidates.
Keywords	Heart transplantation • Chronic heart failure • Muscular status • Electromyostimulation

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ТС	– трансплантация сердца	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка	ЭМС	– электростимуляция скелетных мышц

Введение

Трансплантация сердца (ТС) является золотым стандартом в лечении терминальной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН), однако недостаток доноров приводит к длительному времени пребывания больных в листе ожидания [1]. Помимо риска прогрессирования основного заболевания за этот период происходят изменения в других органах и системах. В частности, ухудшается состояние скелетных мышц, вплоть до развития саркопении [2]. Уменьшение массы мышц и снижение их силы способны нивелироваться на фоне увеличения физической активности после успешной ТС [3, 4], однако мышечный статус оказался одним из главных факторов, влияющих на функциональное состояние больных после ТС [5], что требует целенаправленных программ по его улучшению с использованием физических тренировок [2]. Помимо этого, состояние скелетных мышц является одним из факторов неблагоприятного прогноза у больных после ТС [6],

а снижение мышечной массы отрицательно влияет на прогноз у больных в листе ожидания ТС [7]. Поэтому выглядит обоснованным попытаться воздействовать на состояние скелетных мышц во время нахождения больных в листе ожидания ТС, чтобы улучшить мышечный статус или хотя бы предотвратить его ухудшение.

Однако из-за тяжести состояния больных традиционные программы реабилитации затруднены: некоторым требуется постоянная инотропная поддержка [8], другим невозможно участвовать в амбулаторных программах реабилитации. Есть лишь единичные исследования [9, 10], в которых описаны примеры использования адаптированных программ физических упражнений, которые трудно масштабировать.

Тем не менее существуют методы улучшения функционального состояния скелетных мышц, минимально влияющие на параметры гемодинамики – например, электростимуляция скелетных мышц (ЭМС), широко используемая в неврологической практике [11]. В кардиологической клинике именно у больных с ХСН впервые стали применять данный метод пассивных физических тренировок [12], затем ЭМС использовали в преабилитации больных перед кардиохирургическими операциями [13], а также у больных с осложненным течением послеоперационного периода [15]. Поэтому идея использования такого метода реабилитации у самых тяжелых больных с ХСН, ожидающих ТС, выглядит привлекательной. Для разработки персонализированных программ тренировок требуется дополнительное изучение мышечного статуса у таких больных. Это послужило основанием для настоящего исследования, **целью** которого было сопоставить мышечный статус у больных в листе ожидания ТС и у других категорий больных кардиохирургической клиники.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «Научно исследовательский институт комплексных проблем сердечно сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово). В рамках исследования проанализированы две когорты пациентов с различным дизайном набора и временными рамками. Проспективная когорта сформирована из пациентов с ХСН, которые либо уже включены в лист ожидания ТС или рассматриваемые как кандидаты на включение в лист ожидания (n = 30, 26 мужчин и 4 женщины, средний возраст 58,3 ± 9,6 лет; группа 1). Ретроспективная когорта охватывает пациентов, кардиохирургического профиля и включает две группы: кардиохирургические пациенты, проходившие стационарное обследование и подготовку к плановому кардиохирургическому вмешательству (n = 122, 83 мужчины и 39 женщин, средний возраст 62,8 ± 5,0 лет; группа 2) в период с 7 сентября 2020 г. по 30 сентября 2022 г. и кардиохирургические пациенты с осложненным течением раннего послеоперационного периода, приведшим к увеличению срока пребывания в отделении интенсивной терапии (48 часов и более) и продлению искусственной вентиляции легких (n = 61, 44 мужчины и 17 женщин, средний возраст 61,0 ± 5,5 лет; группа 3) оперированные в период с марта 2017 года по июнь 2019 г. Общий размер выборки составил 213 пациентов. Критерии включения для всех групп предусматривали наличие подписанного информированного согласия и отсутствие острых состояний в течение последних трех месяцев. При этом для первой группы отбирались пациенты с терминальной стадией сердечной недостаточности, соответствующие показаниям к ожидаемой трансплантации сердца, для второй группы – пациенты, подготавливаемые к кардиохирургическому вмешательству с искусственным кровообращением, а для третьей группы – пациенты, перенесшие кардиохирургическое вмешательство. Критерии исключения для всех групп: наличие онкологических заболеваний, тяжелых неврологических нарушений, дефектов опорно-двигательного аппарата, жизниугрожающих нарушений ритма/проводимости, нестабильной гемодинамики, тяжелой рефрактерной легочной гипертензии, снижения или утраты когнитивных функций, препятствующих полноценному ознакомлению с протоколом исследования, проведения хирургических вмешательств в экстренном или неотложном порядке и отказа от участия. Пациентам проводилось стандартное обследование, включающее демографические, клинические и инструментальные исследования. Из анамнестических показателей учитывалось наличие реваскуляризации миокарда, инфаркта миокарда, инсульта, артериальной гипертензии и сахарный диабет.

Эхокардиографию выполняли на аппарате «Vivid 7 Dimension» (General Electric, Бостон, Массачусетс, США) с целью комплексной оценки структурно функциональных параметров сердца, включая определение ФВ ЛЖ по методу Симпсона, в соответствии с действующими рекомендациями [14].

Мышечный статус оценивали: в первой и второй группах – до кардиохирургического вмешательства; в третьей группе – начиная с третьих суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, при первой технической возможности. Оценку проводили с помощью изокинетического динамометра Lafayette MMT 01165 (США), измеряя силу сгибателей и разгибателей коленного сустава и стопы. Измерения проводили в положении сидя при максимальном мышечном усилии. Результаты (максимальная мышечная сила) фиксировались в режиме реального времени на встроенном экране прибора. Для каждой мышечной группы выполняли четыре парных упражнения. Силу хвата кисти определяли с помощью динамометра ДК 100 (Россия) путем последовательного измерения правой и левой руки с регистрацией парных по-

казателей. Все процедуры осуществляли согласно стандартизированному протоколу для обеспечения воспроизводимости результатов.

Пациентам первой группы с тяжелой ХСН дополнительно выполняли измерение гемодинамических параметров методом объемной сфигмографии на аппарате VaSeraVS-1000: накладывали манжеты на плечи и голени, регистрировали ЭКГ сигналы и фонокардиограмму, после чего определяли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД/ДАД), пульсовое давление (ПАД), сердечно лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно плечевой индекс (ЛПИ).

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 5 от 07.04.2025 г.) при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-20054 «Методика физической преабилитации в виде пассивных физических тренировок с использованием электромиостимуляции у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью из листа ожидания на ортотопическую трансплантацию сердца».

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета SPSS (версия 17.0). Количественные показатели представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Категориальные переменные выражены в абсолютных значениях и процентах. Для сравнения количественных показателей между тремя группами применялся непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна – Уитни. Для категориальных переменных использовался критерий хи квадрат Пирсона с поправкой на множественные сравнения. Связь между силой отдельных мышечных групп оценивалась методом множественного линейного регрессионного анализа с пошаговым отбором переменных (stepwise method). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе анализа демографических и клинико анамнестических данных выявлены значимые межгрупповые различия (табл. 1). Группа I (канди-

Таблица 1. Демографические и клинико анамнестические характеристики обследованных групп
Table 1. Demographic and clinical anamnestic characteristics of the study groups

Показатель / Figure, n, %; Me [LQ; UQ]	Группа I / Group I (n = 30)	Группа II / Group II (n = 122)	Группа III / Group III (n = 61)	p
Мужчины / Men	26 (86,7)	83 (68,0)	44 (72,13)	$_{1–2}$ = 0,042 $_{1–3}$ = 0,122 $_{2–3}$ = 0,571
Возраст, лет / Age, years	61,5 [51,0;65,0]	63,0 [58,5; 68,0]	62,5 [57,0;69,0]	$_{1–2}$ > 0,100 $_{1–3}$ > 0,100 $_{2–3}$ > 0,100
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	29,5 [25,9;31,4]	28,0 [25,7; 32,4]	28,0 [24,7; 31,7]	$_{1–2}$ < 0,05 $_{1–3}$ > 0,05 $_{2–3}$ > 0,10
ФК ХСН ≥ 3 / NYHA class ≥ 3 (n, %)	14 (46,7)	67 (54,9)	43 (70,5)	$_{1–2}$ = 0,417 $_{1–3}$ = 0,027 $_{2–3}$ = 0,043
ФК стенокардии ≥ 3 / FC angina pectoris ≥ 3 (n, %)	1 (3,3)	36 (29,5)	11 (18,0)	$_{1–2}$ = 0,003 $_{1–3}$ = 0,051 $_{2–3}$ = 0,094
ИМ в анамнезе / MI history	15 (50,0)	61 (50,0)	28 (45,9)	$_{1–2}$ = 1,00 $_{1–3}$ = 0,713 $_{2–3}$ = 0,601
АГ в анамнезе / AH	28 (93,3)	100 (82,0)	55 (90,2)	$_{1–2}$ = 0,126 $_{1–3}$ = 0,616 $_{2–3}$ = 0,147
Инсульт в анамнезе / Stroke history	1 (3,3)	13 (10,7)	8 (13,1)	$_{1–2}$ = 0,214 $_{1–3}$ = 0,142 $_{2–3}$ = 0,623
Сахарный диабет в анамнезе / Diabetes history	8 (26,7)	37 (30,3 %)	10 (16,4)	$_{1–2}$ = 0,694 $_{1–3}$ = 0,248 $_{2–3}$ = 0,042
Реваскуляризация в анамнезе / History of revascularization	21 (70,0)	13 (10,7 %)	14 (23,0)	$_{1–2}$ = 0,001 $_{1–3}$ = 0,001 $_{2–3}$ = 0,027

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; FC – functional class; MI – myocardial infarction; NYHA – New York Heart Association.*

даты на ТС) отличалась большей долей мужчин (p = 0,042), более высоким индексом массы тела (p < 0,05) и частотой реваскуляризации (p ≤ 0,027) по сравнению с группами II и III. В группе III реже встречался сахарный диабет (p = 0,042) по сравнению с группой II. По возрасту, артериальной гипертензии и инфаркту миокарда в анамнезе группы не различались (p > 0,05).

Анализ эхокардиографических показателей выявил статистически значимые различия между группами (табл. 2). У пациентов группы I (кандидаты на ТС) зафиксированы выраженные структурно функциональные изменения: значительное увеличение размеров левого предсердия (p < 0,001) и объемов ЛЖ (p < 0,01) при критически низкой ФВ ЛЖ (22,0%; p < 0,001). В кардиохирургических группах II и III объемные показатели ЛЖ были сопоставимы (p > 0,100), однако в группе III с кардиохирургическими осложнениями выявлены признаки большей гипертрофии миокарда – увеличение толщины межжелудочковой перегородки (p < 0,001) и задней стенки ЛЖ (p < 0,001), а также тенденция к расширению аорты (p = 0,05), что свидетельствует о более выраженном ремоделировании сердца у пациентов с осложненным послеоперационным течением.

У пациентов группы ТС при анализе гемодинамических параметров выявлены контролируемые уровни артериального давления: медиана САД составила 125,0 (116,0; 136,0) мм рт. ст., ДАД – 78,0 (72,0; 86,0) мм рт. ст., ПАД – 44,0 (32,0; 53,0) мм рт. ст. При этом медиана индекса CAVI достигла 8,5 (6,5; 9,7), что указывает на повышенную жесткость сосудов. Медиана ЛПИ находилась вблизи нижней границы нормы – 0,96 (0,8; 1,0), что может свидетельствовать также о субклиническом поражении периферического сосудистого русла.

Анализ мышечного статуса выявил выраженную слабость периферических мышц у пациентов группы ТС по сравнению с кардиохирургическими группами (рис. 1–5). Сила разгибателей и сгибателей коленных суставов в группе I была на 40–50% ниже, чем в группах II и III (p < 0,001 для всех сравнений. рис. 1, 2).

Аналогичные различия отмечены для силы разгибателей и сгибателей стоп – показатели группы I составили лишь 25–40% от значений групп II и III (p < 0,001. рис. 3, 4).

При этом между группами II и III различия по силе мышц нижних конечностей были минимальными и статистически незначимыми (p > 0,100 для большинства сравнений), за исключением силы

Таблица 2. Основные показатели эхокардиографии в исследуемых группах
Table 2. Main echocardiography (EchoCG) parameters in the study groups

Показатель / Figure n, %; Me [LQ; UQ]	Группа I / Group I (n = 30)	Группа II / Group II (n = 122)	Группа III / Group III (n = 61)	p
ДЛП, см / LAD, cm	5,2 [4,6;5,8]	4,55 [4,2; 5,2]	4,5 [4,2;5,0]	$_{1–2}$ < 0,001 $_{1–3}$ < 0,001 $_{2–3}$ > 0,100
КСО ЛЖ, мл / ESV LV, mL	150,0 [140,0;239,0]	69,0 [47,0; 113,0]	79,0 [54,0;141,0]	$_{1–2}$ < 0,001 $_{1–3}$ < 0,001 $_{2–3}$ > 0,100
КДО ЛЖ, мл / EDV LV, mL	202,0 [181,0; 290,0]	176,5 [135,0; 231,0]	187,0 [141,0;255,0]	$_{1–2}$ < 0,01 $_{1–3}$ > 0,100 $_{2–3}$ > 0,100
Толщина МЖП, мм / IVST, mm	1,0 [0,9;1,2]	1,0 [1,0; 1,3]	1,2 [1,0;1,3]	$_{1–2}$ > 0,100 $_{1–3}$ > 0,100 $_{2–3}$ < 0,001
Толщина ЗСЛЖ, мм / PWT, mm	1,0 [0,8;1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0;1,3]	$_{1–2}$ > 0,100 $_{1–3}$ > 0,100 $_{2–3}$ < 0,001
Аорта, см / Aorta, cm	3,5 [3,3;4,0]	3,5 [3,3; 3,8]	3,6 [3,3;3,9]	$_{1–2}$ > 0,100 $_{1–3}$ > 0,100 $_{2–3}$ < 0,05
ФВ ЛЖ / LV EF, %	22,0 [18,0;31,0]	61,5 [48,0; 67,0]	57,0 [39,0;64,0]	$_{1–2}$ < 0,001 $_{1–3}$ < 0,01 $_{2–3}$ < 0,01
Соотношение E/A / E/A ratio	1,2 [0,6; 3,2]	0,73 [0,62; 1,06]	0,83 [0,67;1,79]	$_{1–2}$ < 0,001 $_{1–3}$ > 0,100 $_{2–3}$ > 0,100

Примечание: *ДЛП – диаметр левого предсердия; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДО – конечно диастолический объем; КСО – конечно систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E/A – отношение пиковой скорости потока раннего диастолического наполнения к пиковой скорости потока позднего диастолического наполнения.*
Note: *E/A – ratio of early to late diastolic filling velocities; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; IVST – interventricular septal thickness; LAD – left atrial diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; PWT – posterior wall thickness.*

разгибателей правой стопы (II–III: p <0,01) и левой стопы (II–III: p < 0,05). В отличие от нижних конечностей, сила хвата кистей рук не различалась между группами (p > 0,100. рис. 5), что, вероятно, указывает на преимущественное поражение дистальных мышц нижних конечностей у пациентов с тяжелой ХСН.

Полученные данные линейного регрессионного анализа (табл. 3) демонстрируют выраженную взаимозависимость силы симметричных мышечных групп и указывают на системность мышечного вовлечения при ХСН: так, сила разгибателей правого колена позитивно ассоциирована с силой разгибателей левого колена (β = 0,750, p < 0,001); сила разгибателей левого колена – с силой разгибателей правого колена (β = 0,550, p = 0,001) и силой сжатия правой кисти (β = 0,358, p = 0,010); сила сгибателей правого колена – с силой сгибателей левого колена (β = 0,824, p < 0,001) и силой сгибателей левой стопы (β = 0,232, p = 0,025); сила разгибателей правой стопы – с силой разгибателей левой стопы (β = 0,714, p < 0,001) и силой сгибателей правой стопы (β = 0,400, p = 0,002); сила сгибателей правой стопы – с силой сгибателей левой стопы (β = 0,511, p = 0,004) и силой разгибателей правой стопы (β = 0,850, p = 0,003); сила сжатия правой кисти – с силой сжатия левой кисти (β = 0,874, p < 0,001).

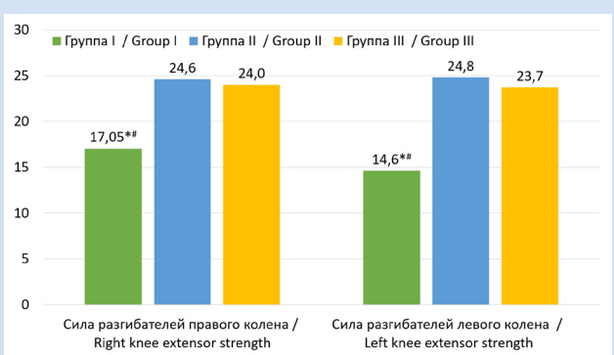


Рисунок 1. Сила разгибателей колена у обследованных групп больных
Примечание: ** – p > 0,05 при сравнении I и II групп; # – p > 0,05 при сравнении I и III групп.*
Figure 1. Knee extensor strength in the examined groups of patients
Note: ** – p > 0.05 when comparing groups I and II; # – p > 0.05 when comparing groups I and III.*

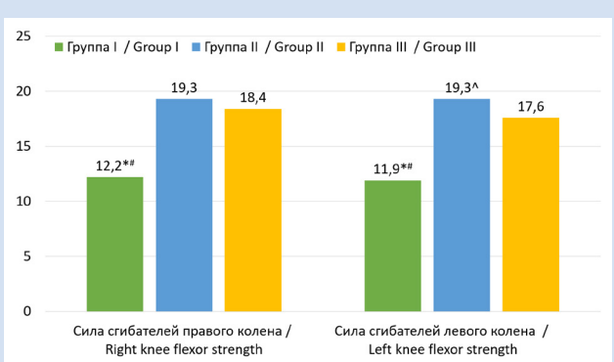


Рисунок 2. Сила сгибателей колена у обследованных групп больных
Примечание: ** – p > 0,05 при сравнении I и II групп; # – p > 0,05 при сравнении I и III групп; ^ – p > 0,05 при сравнение II и III групп.*
Figure 2. Knee flexor strength in the examined groups of patients
Note: ** – p > 0.05 when comparing groups I and II; # – p > 0.05 when comparing groups I and III; ^ – p > 0.05 when comparing groups II and III.*

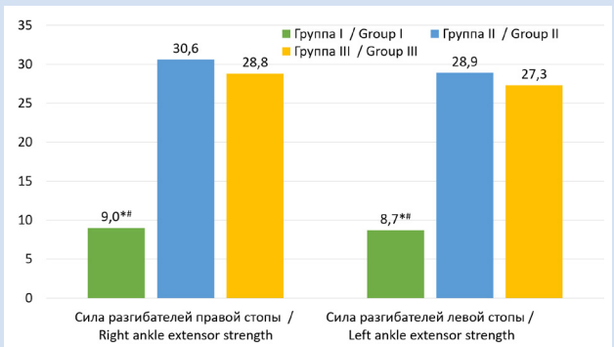


Рисунок 3. Сила разгибателей голеностопного сустава у обследованных групп больных
Примечание: ** – p > 0,05 при сравнении I и II групп; # – p > 0,05 при сравнении I и III групп.*
Figure 3. Strength of ankle extensors in the examined groups of patients
Note: ** – p > 0.05 when comparing groups I and II; # – p > 0.05 when comparing groups I and III.*

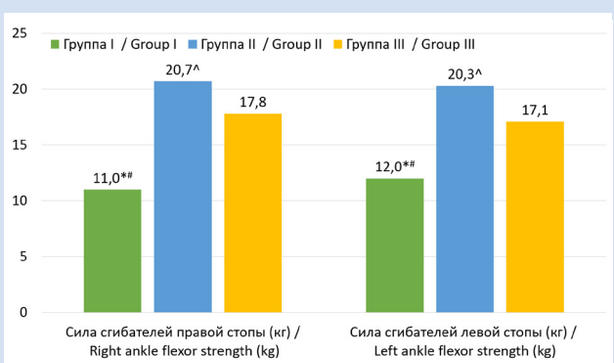


Рисунок 4. Сила сгибателей голеностопного сустава у обследованных групп больных
Примечание: ** – p > 0,05 при сравнении I и II групп; # – p > 0,05 при сравнении I и III групп; ^ – p > 0,05 при сравнение II и III групп.*
Figure 4. Ankle flexor strength in the examined groups of patients
Note: ** – p > 0.05 when comparing groups I and II; # – p > 0.05 when comparing groups I and III; ^ – p > 0.05 when comparing groups II and III.*

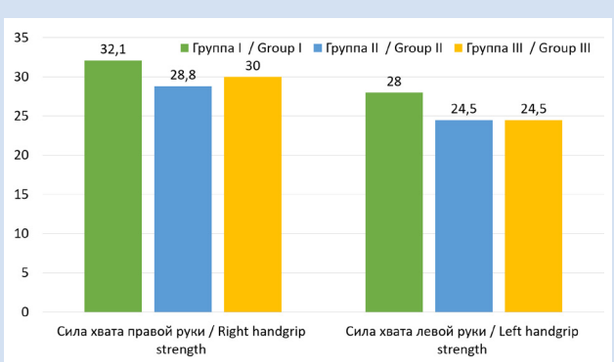


Рисунок 5. Сила хвата у обследованных групп больных
Figure 5. Grip strength in the examined groups of patients

Таблица 3. Ассоциация силы отдельных мышечных групп с силой других мышечных групп (линейный регрессионный анализ, stepwise method) у обследованных групп больных
Table 3. Association of the strength of individual muscle groups with the strength of other muscle groups (linear regression analysis, stepwise method) in the examined groups of patients

Показатели / Indicators	B	Std. Error	Beta	t	Sig.	95,0% ДИ для B / CI for B	
						Нижняя граница / Lower Bound	Верхняя граница / Upper Bound
Сила мышц разгибателей правого колена / Strength of the right knee extensor muscles							
(Constant)	5,028	2,518		1,997	0,061	–0,261	10,318
Сила мышц разгибателей левого колена / Strength of the left knee extensor muscles	0,714	0,148	0,750	4,810	0,000	0,402	1,026
Сила мышц разгибателей левого колена / Strength of the left knee extensor muscles							
(Constant)	–5,871	3,243		–1,811	0,089	–12,745	1,003
Сила мышц разгибателей правого колена / Strength of the right knee extensor muscles	0,578	0,146	0,550	3,956	0,001	0,268	0,887
Сила сжатия кисти справа / Hand compression force on the right	0,226	0,077	0,358	2,924	0,010	0,062	0,389
Сила мышц сгибателей правой стопы / Strength of the flexor muscles in the right foot	0,412	0,193	0,296	2,137	0,048	0,003	0,821
Сила мышц сгибателей правого колена / Strength of the right knee flexor muscles							
(Constant)	–0,006	1,355		–0,004	0,997	–2,865	2,854
Сила мышц сгибателей левого колена / Strength of the left knee flexor muscles	0,739	0,085	0,824	8,715	0,000	0,560	0,918
Сила мышц сгибателей левой стопы / Strength of the flexor muscles in the left foot	0,271	0,110	0,232	2,454	0,025	0,038	0,504
Сила мышц сгибателей левого колена / Strength of the left knee flexor muscles							
(Constant)	0,119	1,430		0,083	0,935	–2,886	3,124
Сила мышц сгибателей правого колена / Strength of the right knee flexor muscles	1,009	0,111	0,906	9,060	0,000	0,775	1,243
Сила мышц разгибателей правой стопы / Strength of the right foot extensor muscles							
(Constant)	–0,745	1,330		–0,560	0,583	–3,551	2,062
Сила мышц разгибателей левой стопы / Strength of the left foot extensor muscles	0,669	0,103	0,714	6,503	0,000	0,452	0,886
Сила мышц сгибателей правой стопы / Strength of the flexor muscles in the right foot	0,312	0,086	0,400	3,638	0,002	0,131	0,492
Сила мышц разгибателей левой стопы / Strength of the left foot extensor muscles							
(Constant)	3,016	1,530		1,971	0,065	–0,212	6,243
Сила мышц разгибателей правой стопы / Strength of the right foot extensor muscles	1,067	0,164	0,998	6,503	0,000	0,721	1,413
Сила мышц сгибателей правой стопы / Strength of the right foot flexor muscles	–0,275	0,128	–0,331	–2,153	0,046	–0,545	-0,006
Сила мышц сгибателей правой стопы / Strength of the flexor muscles in the right foot							
(Constant)	0,239	2,567		0,093	0,927	–5,203	5,680
Сила мышц сгибателей левой стопы / Strength of the flexor muscles in the left foot	0,723	0,211	0,511	3,421	0,004	0,275	1,172
Сила мышц разгибателей правой стопы / Strength of the right foot extensor muscles	1,089	0,316	0,850	3,447	0,003	0,419	1,759
Сила мышц разгибателей левой стопы / Strength of the left foot extensor muscles	–0,693	0,284	–0,577	–2,438	0,027	–1,295	-0,090
Сила мышц сгибателей левой стопы / Strength of the flexor muscles in the left foot							
(Constant)	5,460	1,565		3,490	0,003	2,173	8,747
Сила мышц сгибателей правой стопы / Strength of the flexor muscles in the right foot	0,480	0,122	0,679	3,926	0,001	0,223	0,736
Сила сжатия кисти справа / Hand compression force on the right							
(Constant)	–0,036	4,381		–0,008	0,994	–9,240	9,168
Сила сжатия кисти слева / Left hand compression force	1,046	0,137	0,874	7,621	0,000	0,758	1,334
Сила сжатия кисти слева / Left hand compression force							
(Constant)	7,301	3,230		2,260	0,036	0,515	14,087
Сила сжатия кисти справа / Right hand compression force	0,730	0,096	0,874	7,621	0,000	0,529	0,931

Обсуждение

До настоящего времени не проводилось такого сопоставления мышечного статуса у различных групп кардиохирургических больных, которые возникают вследствие основного процесса и которые можно охарактеризовать как различия в его фенотипе, поскольку они сформировались в процессе заболевания. Можно было ожидать, что влияние основного заболевания (либо наличие декомпенсированного порока сердца, либо хронической коронарной патологии, требующих хирургической коррекции) приведет к ухудшению мышечного статуса вследствие ограничения физической активности [13]. Также длительное пребывание в реанимационном отделении по причине осложненного течения послеоперационного периода способно снизить силу и объем скелетных мышц [16]. Однако наиболее выраженные изменения оказались у больных в листе ожидания, которые можно отнести к понятию «вторичная саркопения» [17, 18].

Наличие дисфункции скелетных мышц при сердечной недостаточности представляет собой серьезную клиническую проблему [19]: ухудшается физическая работоспособность, качество жизни, а также отмечается неблагоприятное влияние на прогрессирование ХСН [20]. В конечном счете это приводит к неблагоприятному влиянию низкого мышечного статуса на прогноз у различных категорий больных ХСН, которое в наибольшей степени выражено при далеко зашедших стадиях ХСН, в том числе в листе ожидания ТС [7, 6].

Как следствие, при проведении программы физической реабилитации у больных ХСН дополнительно оценивается их влияние на состояние скелетных мышц [21]. При выраженной ХСН из за клинической тяжести состояния больных требуются специально подобранные физические тренировки. Так, у больных ХСН III функционального класса использовали дозированную ходьбу, уровень нагрузки при которой подбирался по уровню лактатного порога [22]. Такой вид тренировок привел к позитивному ответу скелетной мускулатуры и показал свою эффективность в реализации регенераторного потенциала в клетках предшественниках мышечных волокон. Авторы данного исследования показали, что при повторной биопсии мышц голени после программы физической реабилитации выявлено улучшение морфофункциональных показателей скелетных мышц: уменьшение диаметра мышечных волокон (то есть снижение их отека), повышение активности щелочной фосфатазы и снижение активности лактатдегидрогеназы как в окислительных, так и в гликолитических мышечных волокнах, что может свидетельствовать об улучшении кровоснабжения мышц [22].

Описан также случай длительного (в течение 5 лет) нахождения пациента в листе ожидания ТС на фоне регулярных индивидуально подобранных физических тренировок [9]. Тренировки включали 30 минутную непрерывную тренировку на велотренажере с постоянной мощностью, эквивалентной 100 % от анаэробного порога, 5 дней в неделю. Каждый сеанс кардиореабилитации дополнялся 30 минутным курсом оздоровительной терапии, 30 минутными упражнениями на растяжку на полу и 60 минутной ходьбой 5 дней в неделю. Интенсивность упражнений корректировалась в соответствии с результатами кардиопульмонального теста, проводимого каждые 4 недели [9]. Тем не менее масштабировать такую программу тренировок на всех больных в листе ожидания ТС до сих пор не удается.

Альтернативой подобным аэробным тренировкам являются целенаправленные воздействия на скелетные мышцы с использованием их электрической стимуляции. Данный метод в минимальной степени влияет на параметры гемодинамики, поэтому он хорошо переносится самыми тяжелыми категориями пациентов [23–25]. Из за аппаратных ограничений стимулировать можно ограниченное число мышц, поэтому возникает либо необходимость проведения нескольких сеансов стимуляции мышц в день, как в наших предыдущих исследованиях [16, 13], либо приходится ограничиваться отдельными мышечными группами. Так, в недавней публикации ограничивались стимуляцией четырехглавых мышц, что позволило избежать снижения их мышечной массы при длительном нахождении в отделении реанимации [25]. Однако в этом же исследовании сила мышц оценивалась как глобальная мышечная сила с использованием системы оценок Совета по медицинским исследованиям для определения силы 6 групп мышц с обеих сторон тела [25]. Настоящее исследование показало, что интегральная оценка мышечного статуса может не всегда корректно оценивать влияние ЭМС на силу мышц, поскольку не выявлено ассоциации между силой разгибателей колена и силой других мышечных групп.

Действительно, в нашем исследовании различия между группами выявлены для силы мышц нижних конечностей, но не для силы сжатия кистей. В настоящее время сила сжатия кистей считается одним из скрининговых методов оценки саркопении при хронической сердечной недостаточности [26], в том числе ассоциированной с качеством жизни этих больных [27]. Данные настоящего исследования показывают, что изменения в силе других мышечных групп у больных ХСН могут быть даже более выраженными, что требует их оценки при обследовании данной категории больных. Также мы выявили некоторые различия в силе контралатеральных мышечных групп, причина которых до конца неясна и требует дальнейших исследований.

Ограничением настоящего исследования является его проведение только в одном кардиохирургическом центре, что не позволяет распространить его результаты на другие клиники. Другим ограничением является включение в анализ ретроспективных данных в двух категориях больных (больные перед кардиохирургическими операциями и больные с послеоперационными осложнениями). Однако унифицированный подход к оценке мышечного статуса позволил получить сопоставимые результаты для разных групп больных. Наконец, малочисленность группы в листе ожидания объясняется не столько дефицитом донорских органов, сколько существенным повышением эффективности претрансплантационного ведения пациентов.

Заключение

У больных в листе ожидания трансплантации сердца отмечается более низкие показатели силы мышц нижних конечностей по сравнению с другими категориями кардиохирургических больных: для мышц разгибателей колена на 30,1–40,2%, для мышц сгибателей колена – на 35,8–36,4%, для мышц разгибателей стопы – на 69,4–69,9%, для мышц сгибателей стопы – на 37,8–44,2%. При множественном регрессионном анализе для разгибателей колена справа выявлена ассоциация только с контралатеральными мышцами, но не с другими мышечными группами. Полученные результаты будут способствовать разработке и оценке эффективности персонифицированных программ электростимуляции скелетных мышц у больных в листе ожидания трансплантации сердца.

Конфликт интересов

А.Н. Сумин является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.В. Щеглова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Голубовская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.И. Брюханов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Н. Федорова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Аньчкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Б. Печерина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-20054 «Методика физической преабилитации в виде пассивных физических тренировок с использованием электромиостимуляции у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью из листа ожидания на ортотопическую трансплантацию сердца».

Информация об авторах

Сумин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Щеглова Анна Викторовна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Голубовская Дарья Петровна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории фиброгенеза миокарда отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3922-009X

Брюханов Ярослав Игоревич, специалист по клиническим исследованиям отдела организации инновационных и клинических исследований, лаборант-исследователь лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1573-538X

Author Information Form

Sumin Alexey N., PhD, MD, Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Shcheglova Anna V., PhD, MD, Senior Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Golubovskaya Darya P., PhD, MD, Junior Researcher, Myocardial Fibrogenesis Laboratory, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3922-009X

Bryukhanov Yaroslav I., Clinical Research Specialist, Department of Innovative and Clinical Research, Research Lab Assistant, Myocardial Pathology and Heart Transplantation Laboratory, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1573-538X

Федорова Дарина Николаевна, лаборант лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0308-8760

Fedorova Darina N., Laboratory Assistant, Cardiovascular Comorbidity Laboratory, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0308-8760

Аньчкова Мария Ивановна, лаборант лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7975-2173

Anchkova Maria I., Laboratory Assistant, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7975-2173

Печерина Тамара Борзалиевна, доктор медицинских наук главный врач федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Pecherina Tamara B., PhD, MD, Chief Physician, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Вклад авторов в статью

САН – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЩАВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГДП – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЯИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФДН – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АМИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПТБ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SAN – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GDP – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BYaI – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FDN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AMI – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PTB – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Eighth Adult Lung Transplantation Report – 2021; Focus on Recipient Characteristics. J Heart Lung Transpl. 2021; 40:1060–72. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021

2. Simonenko M, Hansen D, Niebauer J, Volterrani M, Adamopoulos S, Amarelli C, Ambrosetti M, Anker SD, Bayes-Genis A, Ben Gal T, Bowen TS, Cacciatore F, Caminiti G, Cavarretta E, Chioncel O, Coats AJS, Cohen-Solal A, D'Ascenzi F, de Pablo Zarzosa C, Gevaert AB, Gustafsson F, Kemps H, Hill L, Jaarsma T, Jankowska E, Joyce E, Krankel N, Lainscak M, Lund LH, Moura B, Nytrøen K, Osto E, Piepoli M, Potena L, Rakisheva A, Rosano G, Savarese G, Seferovic PM, Thompson DR, Thum T, Van Craenenbroeck EM. Prevention and Rehabilitation After Heart Transplantation: A Clinical Consensus Statement of the European Association of Preventive Cardiology, Heart Failure Association of the ESC, and the European Cardio Thoracic Transplant Association, a Section of ESOT. Transpl Int. 2024 Jun 19; 37:13191. doi:10.3389/ti.2024.13191.

3. Fernandes LCBC, de Oliveira IM, Fernandes PFCBC, de Souza Neto JD, Farias MDSQ, de Freitas NA, Magalhães NC, Bacal F. Impact of Heart Transplantation on the Recovery of Peripheral and Respiratory Muscle Mass and Strength in Patients With Chronic Heart Failure. Transplant Direct. 2018 Oct 1;4(11):e395. doi:10.1097/TXD.0000000000000837.

4. Vest AR, Wong WW, Chery J, Coston A, Telfer L, Lawrence M, Celkupa D, Kiernan MS, Couper G, Kawabori M, Saltzman E. Skeletal Muscle Mass Recovery Early After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Advanced Systolic Heart

Failure. Circ Heart Fail. 2022 May;15(5):e009012. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009012

5. Tucker WJ, Beaudry RI, Samuel TJ, Nelson MD, Halle M, Baggish AL, Haykowsky MJ. Performance Limitations in Heart Transplant Recipients. Exerc Sport Sci Rev. 2018 Jul;46(3):144-151. doi:10.1249/JES.0000000000000149.

6. Yoo TK, Miyashita S, Stein A, Wu M, Read-Button LP, Kawabori M, Couper GS, Saltzman E, Vest AR. Malnutrition risk, weight loss, and subsequent survival in patients listed for heart transplantation. JHLT Open. 2024 Oct 10; 7:100162. doi: 10.1016/j.jhlto.2024.100162.

7. Roehrich L, Suendermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Schnettler J, Kelle S, Solowjowa N, Stein J, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F. Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 18; 8:731293. doi:10.3389/fcvm.2021.731293.

8. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162 doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.] doi:10.15829/1560-4071-2024-6162

9. Poty A, Krim F, Lopes P, Garaud Y, Leprêtre PM. Benefits of a Supervised Ambulatory Outpatient Program in a Cardiovascular Rehabilitation Unit Prior to a Heart Transplant: A Case Study. Front Cardiovasc Med. 2022 May 19; 9:811458. doi:10.3389/fcvm.2022.811458.

10. Appiani F, Abara B, Ramirez I, Andrade C, Melo J, Barra F, Verdugo FJ, Rossel V, Lim J, Donoso E, Arrué U, Riquelme MP. Multimodal Inpatient Prehabilitation Prior to Heart or Lung Transplantation in a Latin American Transplant Reference Center. Transplant Proc. 2025 Mar;57(2):348-354. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.11.034.

11. Machfer A, Ammar A, Ceylan Hİ, Zghal F, Daab W, Amor HH, Chtourou H, Muntean RI, Bouzid MA. Neuromuscular Electrical Stimulation During Hemodialysis Enhances Exercise Capacity in Patients with End-Stage Renal Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2025 Oct 30;14(21):7702. doi:10.3390/jcm14217702.

12. Сумин А.Н. Локальные физические тренировки с применением электростимуляции скелетных мышц у больных ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2009. Т. 10. № 1 (51). С. 37-42

13. Sumin A.N.; Oleinik, P.A.; Bezdenezhnykh, A.V.; Bezdenezhnykh, N.A. Prehabilitation in Cardiovascular Surgery: The Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation (Randomized Clinical Trial). Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 2678. https://doi.org/10.3390/ijerph20032678

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39. e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

15. Сумин А.Н., Олейник П.А., Безденежных А.В. Возможность использования электростимуляции скелетных мышц в реабилитации больных после кардиохирургических операций. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4S):70-81. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-70-81

16. Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenezhnykh AV, Ivanova AV. Neuromuscular electrical stimulation in early rehabilitation of patients with postoperative complications after cardiovascular surgery: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 16;99(42):e22769. doi:10.1097/MD.0000000000022769.

17. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. Клиническая медицина. 2012;90(10):16-23.

18. Villacorta H. Heart Failure and Sarcopenia: What is in between? Arq Bras Cardiol. 2023 Nov;120(10):e20230689. doi:10.36660/abc.20230689.

19. Lena A, Anker MS, Springer J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure–The current state of science. Int J Mol Sci 2020; 21:6549. doi:10.3390/ijms21186549.

20. Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В. Л., Козлов П.С., Борцова М.А., Демченко Е.А., Ганенко О.С., Головкин А.С., Костарева А.А., Дмитриева Р.И. Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности – возможности воздействия (исследование «ФОРМА»). Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):58–65 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65

21. Gallagher H, Hendrickse PW, Pereira MG, Bowen TS. Skeletal muscle atrophy, regeneration, and dysfunction in heart failure: Impact of exercise training. J Sport Health Sci. 2023 Sep;12(5):557-567. doi: 10.1016/j.jshs.2023.04.001

22. Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Юкина Г.Ю., Борцова М.А., Дмитриева Р.И. Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3670. doi:10.15829/1560-4071-2020-3670

23. Zhu Y, Hu C, Yang L, Zhang X, Shen H. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions on the prognosis of critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2025 Dec; 172:105218. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2025.105218.

24. Kosaka H, Ikezoe T, Hase K, Kimura Y, Miyauchi T, Lai TT, Van Nguyen K, Inoue K, Takada M, Matsushima H, Kiguchi G, Yamamoto H, Matsui K, Taketani M, Shirai T, Kaibori M. Pilot Study to Assess the Ability of a 4-Week, Home-Based, Electrical Muscle Stimulation Program to Improve Lower Extremity Function and Reduce Sarcopenia in Older Individuals with Cancer. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2025 Jun 1;7(3):100479. doi: 10.1016/j.arrct.2025.100479.

25. Lorenzoni BS, Machado MT, Carvalho MTX, Albuquerque JPM, Biermann Pereira H, Bortoluzi RB, Cardoso DM, Saccol MF, Santos TDD, Albuquerque IM. Early Neuromuscular Electrical Stimulation and In-Bed Leg Cycling Preserve Quadriceps Femoris Muscle Thickness in Critically Ill Patients. Physiother Res Int. 2025 Oct;30(4):e70113. doi: 10.1002/pri.70113.

26. Santos JD. Handgrip strength in Heart Failure: The "stethoscope" of the muscle? Rev Port Cardiol. 2025 Dec 16:S0870-2551(25)00389-0. doi: 10.1016/j.repc.2025.12.003. Epub ahead of print.

27. Silva LP, Silva L, Neves I, Soares I, Moura R, Lucas D, Pereira C, Gregório T, Pimenta J, Mascarenhas J. Association between sarcopenia and quality of life in patients with heart failure. Rev Port Cardiol. 2025 Dec 8:S0870-2551(25)00382-8. doi: 10.1016/j.repc.2025.09.008. Epub ahead of print.

REFERENCES

1. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Eighth Adult Lung Transplantation Report – 2021; Focus on Recipient Characteristics. J Heart Lung Transpl. 2021; 40:1060–72. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021

2. Simonenko M, Hansen D, Niebauer J, Volterrani M, Adamopoulos S, Amarelli C, Ambrosetti M, Anker SD, Bayes-Genis A, Ben Gal T, Bowen TS, Cacciatore F, Caminiti G, Cavarretta E, Chioncel O, Coats AJS, Cohen-Solal A, D'Ascenzi F, de Pablo Zarzosa C, Gevaert AB, Gustafsson F, Kemps H, Hill L, Jaarsma T, Jankowska E, Joyce E, Krankel N, Lainscak M, Lund LH, Moura B, Nytrøen K, Osto E, Piepoli M, Potena L, Rakisheva A, Rosano G, Savarese G, Seferovic PM, Thompson DR, Thum T, Van Craenenbroeck EM. Prevention and Rehabilitation After Heart Transplantation: A Clinical Consensus Statement of the European Association of Preventive Cardiology, Heart Failure Association of the ESC, and the European Cardio Thoracic Transplant Association, a Section of ESOT. Transpl Int. 2024 Jun 19; 37:13191. doi:10.3389/ti.2024.13191.

3. Fernandes LCBC, de Oliveira IM, Fernandes PFCBC, de Souza Neto JD, Farias MDSQ, de Freitas NA, Magalhães NC, Bacal

F. Impact of Heart Transplantation on the Recovery of Peripheral and Respiratory Muscle Mass and Strength in Patients With Chronic Heart Failure. Transplant Direct. 2018 Oct 1;4(11):e395. doi:10.1097/TXD.0000000000000837.

4. Vest AR, Wong WW, Chery J, Coston A, Telfer L, Lawrence M, Celkupa D, Kiernan MS, Couper G, Kawabori M, Saltzman E. Skeletal Muscle Mass Recovery Early After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Advanced Systolic Heart Failure. Circ Heart Fail. 2022 May;15(5):e009012. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009012

5. Tucker WJ, Beaudry RI, Samuel TJ, Nelson MD, Halle M, Baggish AL, Haykowsky MJ. Performance Limitations in Heart Transplant Recipients. Exerc Sport Sci Rev. 2018 Jul;46(3):144-151. doi:10.1249/JES.0000000000000149.

6. Yoo TK, Miyashita S, Stein A, Wu M, Read-Button LP, Kawabori M, Couper GS, Saltzman E, Vest AR. Malnutrition risk, weight loss, and subsequent survival in patients listed for heart transplantation. JHLT Open. 2024 Oct 10; 7:100162. doi: 10.1016/j.jhlto.2024.100162.

7. Roehrich L, Suendermann SH, Just IA, Kopp Fernandes L, Schnettler J, Kelle S, Solowjowa N, Stein J, Hummel M, Knierim J, Potapov E, Knosalla C, Falk V, Schoenrath F. Impact of Muscle Mass as a Prognostic Factor for Failed Waiting Time Prior to Heart Transplantation. Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 18; 8:731293. doi:10.3389/fcvm.2021.731293.

8. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M.,et all. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.] doi:10.15829/1560-4071-2024-6162

9. Poty A, Krim F, Lopes P, Garaud Y, Leprêtre PM. Benefits of a Supervised Ambulatory Outpatient Program in a Cardiovascular Rehabilitation Unit Prior to a Heart Transplant: A Case Study. Front Cardiovasc Med. 2022 May 19; 9:811458. doi:10.3389/fcvm.2022.811458.

10. Appiani F, Abara B, Ramirez I, Andrade C, Melo J, Barra F, Verdugo FJ, Rossel V, Lim J, Donoso E, Arrué U, Riquelme MP. Multimodal Inpatient Prehabilitation Prior to Heart or Lung Transplantation in a Latin American Transplant Reference Center. Transplant Proc. 2025 Mar;57(2):348-354. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.11.034.

11. Machfer A, Ammar A, Ceylan Hİ, Zghal F, Daab W, Amor HH, Chtourou H, Muntean RI, Bouzid MA. Neuromuscular Electrical Stimulation During Hemodialysis Enhances Exercise Capacity in Patients with End-Stage Renal Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2025 Oct 30;14(21):7702. doi:10.3390/jcm14217702.

12. Sumin A.N. Lokal'nye fizicheskie trenirovki s primeneniem elektrostimulyatsii skeletnykh myshts u bol'nykh KHN. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. 2009. T. 10. № 1 (51). S. 37-42. (In Russ).

13. Sumin A.N.; Oleinik, P.A.; Bezdenezhnykh, A.V.; Bezdenezhnykh, N.A. Prehabilitation in Cardiovascular Surgery: The Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation (Randomized Clinical Trial). Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 2678. https://doi.org/10.3390/ijerph20032678

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39. e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

15. Sumin A.N., Oleynik P.A., Bezdenejnykh A.V. The possibility of using skeletal muscle electrical stimulation in the rehabilitation of patients after cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4S):70-81. (In Russ.) doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-70-81

16. Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenezhnykh AV, Ivanova AV. Neuromuscular electrical stimulation in early rehabilitation of patients with postoperative complications after cardiovascular surgery: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 16;99(42):e22769. doi:10.1097/MD.0000000000022769.

17. Bezdenezhnykh A.V., Sumin A.N. Sarkopeniya: rasprostranennost', vyyavlenie i klinicheskoe znachenie. Klinicheskaya meditsina. 2012. T. 90. № 10. S. 16-23. (In Russ)

18. Villacorta H. Heart Failure and Sarcopenia: What is in between? Arq Bras Cardiol. 2023 Nov;120(10):e20230689. doi:10.36660/abc.20230689.

19. Lena A, Anker MS, Springer J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure–The current state of science. Int J Mol Sci 2020; 21:6549. doi:10.3390/ijms21186549.

20. Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Galenko V.L., Kozlov P.S., Bortsova M.A., Demchenko E.A., Ganenko O.S., Golovkin A.S., Kostareva A.A., Dmitrieva R.I. The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure – the potential of exposure (FORMA study). Russian Journal of Cardiology. 2019;24(10):58–65 (In Russ) doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65

21. Gallagher H, Hendrickse PW, Pereira MG, Bowen TS. Skeletal muscle atrophy, regeneration, and dysfunction in heart failure: Impact of exercise training. J Sport Health Sci. 2023 Sep;12(5):557-567. doi: 10.1016/j.jshs.2023.04.001

22. Galenko V.L., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Yukina G.Yu., Bortsova M.A., Dmitrieva R.I. The effect of aerobic exercise on muscle tissue in patients with severe heart failure and normal body weight. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3670. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3670

23. Zhu Y, Hu C, Yang L, Zhang X, Shen H. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions on the prognosis of critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2025 Dec; 172:105218. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2025.105218.

24. Kosaka H, Ikezoe T, Hase K, Kimura Y, Miyauchi T, Lai TT, Van Nguyen K, Inoue K, Takada M, Matsushima H, Kiguchi G, Yamamoto H, Matsui K, Taketani M, Shirai T, Kaibori M. Pilot Study to Assess the Ability of a 4-Week, Home-Based, Electrical Muscle Stimulation Program to Improve Lower Extremity Function and Reduce Sarcopenia in Older Individuals with Cancer. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2025 Jun 1;7(3):100479. doi: 10.1016/j.arrct.2025.100479.

25. Lorenzoni BS, Machado MT, Carvalho MTX, Albuquerque JPM, Biermann Pereira H, Bortoluzi RB, Cardoso DM, Saccol MF, Santos TDD, Albuquerque IM. Early Neuromuscular Electrical Stimulation and In-Bed Leg Cycling Preserve Quadriceps Femoris Muscle Thickness in Critically Ill Patients. Physiother Res Int. 2025 Oct;30(4):e70113. doi: 10.1002/pri.70113.

26. Santos JD. Handgrip strength in Heart Failure: The "stethoscope" of the muscle? Rev Port Cardiol. 2025 Dec 16:S0870-2551(25)00389-0. doi: 10.1016/j.repc.2025.12.003. Epub ahead of print.

27. Silva LP, Silva L, Neves I, Soares I, Moura R, Lucas D, Pereira C, Gregório T, Pimenta J, Mascarenhas J. Association between sarcopenia and quality of life in patients with heart failure. Rev Port Cardiol. 2025 Dec 8:S0870-2551(25)00382-8. doi: 10.1016/j.repc.2025.09.008. Epub ahead of print.

Для цитирования: *Сумин А.Н., Щеглова А.В., Голубовская Д.П., Брюханов Я.И., Федорова Д.Н., Аньчкова М.И., Печерина Т.Б. Фенотип мышечного статуса у больных в листе ожидания трансплантации сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 60-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-60-71*

To cite: *Sumin A.N., Shcheglova A.V., Golubovskaya D.P., Bryukhanov Ya.I., Fedorova D.N., Anchkova M.I., Pecherina T.B. Muscle status phenotype in patients on the waiting list for cardiac transplantation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 60-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-60-71*

УДК 616.127-005.4:616.8-009.17-053.9
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-72-82

АССОЦИАЦИЯ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ С ВИТАМИНОМ D У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

К.Е. Кривошапова, А.Г. Неешпапа, Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В эпоху стремительного старения населения синдром старческой астении стал одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, так как ассоциирован с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, включая снижение функциональных возможностей, повышение частоты обращений за медицинской помощью и уровня смертности.

• Недостаточность 25-ОН витамина D общего является распространенным состоянием, которое может быть одним из потенциальных модифицируемых факторов риска развития синдрома старческой астении среди пожилого населения.

Цель	Изучить взаимосвязь между степенью выраженности проявлений синдрома старческой астении (ССА) и концентрацией 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед проведением планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
Материалы и методы	В одноцентовое когортное исследование было включено 174 пациента с ИБС, поступивших в клинику с целью проведения планового ЧКВ. Средний возраст изучаемой выборки составил 67,38 ± 8,31 лет, мужчин – 61,5%. Для скрининга старческой астении был использован опросник «Возраст не помеха» (2 балла и менее – отсутствие старческой астении, 3–4 балла – преастении, 5–7 баллов – ССА). Для определения концентрации 25-ОН витамина D общего применялся иммуноферментный анализ.
Результаты	При проведении количественного анализа баллов по опроснику «Возраст не помеха», ССА был выявлен в 8,6% (n = 15), а преастения – у 38,0% (n = 66) пациентов с ИБС. В связи с небольшим количеством «хрупких» пациентов в изучаемой выборке, пациенты с преастенией и ССА были объединены в одну группу – 46,6% (81 человек). Значимо чаще «хрупкими» пациентами с ИБС перед плановым ЧКВ являются женщины пожилого возраста. При этом был обнаружен более низкий уровень 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови «хрупких» пациентов с ИБС в сравнении с пациентами без ССА (20,02 ± 7,36 (17,53–22,51) нг/мл и 23,91 ± 8,92 (21,02–26,81) нг/мл, p = 0,044 соответственно). С помощью корреляционного анализа была установлена умеренной силы обратная связь между концентрацией 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов преимущественно женского пола со стабильной формой ИБС и критериями старческой астении по опроснику «Возраст не помеха» (ρ = –0, 390, p = 0,024).
Заключение	Выявлены значимые ассоциации между уровнем 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов с ИБС перед плановым ЧКВ и степенью выраженности проявлений ССА по данным опросника «Возраст не помеха».
Ключевые слова	Преастения • Синдром старческой астении • Ишемическая болезнь сердца • 25-ОН витамин D общий • Чрескожное коронарное вмешательство

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Кристина Евгеньевна Кривошапова, ya.kristi89@yandex.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Kristina E. Krivoshapova, ya.kristi89@yandex.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

ASSOCIATION BETWEEN FRAILTY AND VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

K.E. Krivoshapova, A.G. Neeshpapa, D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• In the era of rapid population aging, frailty has become one of the most significant public health concerns because of the increased risk of adverse outcomes, such as functional decline, greater medical resource utilization, and higher mortality rates.

• Deficiency of total vitamin D (25-OH) is a common condition that may be one of the potential modifiable risk factors for the development of frailty among the elderly population.

Aim	The work aimed to examine the association between the severity of frailty and serum total vitamin D (25-OH) levels in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI).
Methods	A single-center cohort study included 174 patients with CAD who were admitted for elective PCI. The mean age was 67.38 ± 8.31 years; 61.5% patients were male. The Age No Hindrance questionnaire was used to screen for prefrailty and frailty (≤ 2 points: no frailty, 3–4 points: prefrailty, 5–7 points: frailty). Total vitamin D (25-OH) levels were assessed by enzyme immunoassay.
Results	The incidence of prefrailty and frailty in patients with CAD according to Age No Hindrance scores was 38.0% (n = 66) and 8.6% (n = 15) respectively. Given the low incidence of frailty in the study sample, patients with prefrailty and frailty comprised a single group (46.6%, n = 81). Frailty was significantly more likely in older women with CAD before elective PCI. Frailty in patients with CAD was associated with significantly lower serum total vitamin D (25-OH) levels compared to non-frail patients (20.02 ± 7.36 (17.53–22.51) ng/mL vs. 23.91 ± 8.92 (21.02–26.81) ng/mL, p = 0.044). A correlation analysis revealed a moderate association between Age No Hindrance scores and serum total vitamin D (25-OH) levels in (mainly female) patients with stable CAD (ρ = –0.390, p = 0.024).
Conclusion	The study revealed significant associations between the severity of frailty according to Age No Hindrance scores and serum total vitamin D (25-OH) levels in patients with CAD before elective PCI.

Keywords	Prefrailty • Frailty • Coronary artery disease • Total vitamin D (25-OH) • Percutaneous coronary intervention

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	ССА	– синдром старческой астении
ДИ	– доверительный интервал	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ФК	– функциональный класс
ИМТ	– индекс массы тела	ФП	– фибрилляция предсердий
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
		ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
СД	– сахарный диабет		

Введение

Синдром старческой астении (ССА) или «хрупкость» – это гериатрический синдром, ассоциированный с инвалидностью, повышенным риском падений, потерей автономности, госпитализациями и смертностью. Распространенность «хрупкости» высока среди населения пожилого возраста, при этом около 44,0% пациентов находятся в стадии преастении, а

10,0–20,0% – в стадии старческой астении [1]. Ввиду стремительного старения населения распространенность ССА неуклонно растет, что, в свою очередь, приведет к более высоким показателям инвалидизации и смертности во всем мире [2]. Таким образом, возрастает потребность в изучении патофизиологических особенностей развития и возможных путей воздействия на патологическое старение организма.

Одной из ключевых особенностей «хрупкости» является выраженная мышечная слабость и снижение функциональных возможностей [3]. Несомненно, причины потери мышечной силы и функции многофакторны, при этом ряд ученых предполагают, что низкий уровень 25-ОН витамина D общего (25-гидроксивитамин D) является одним из таких факторов риска [4, 5]. 25-ОН витамин D общий стимулирует всасывание кальция в кишечнике, отвечает за минерализацию костей и общее функционирование клеток во всем организме [6]. Дефицит 25-ОН витамина D общего (< 30 нг/мл) среди «хрупких» пожилых пациентов может встречаться в 62,0% случаев [7]. Для населения пожилого возраста в целом характерно снижение уровня 25-ОН витамина D общего из-за уменьшения воздействия ультрафиолетовых лучей спектра B и естественного возрастного снижения выработки холекальциферола (витамина D3) [8]. При этом низкие концентрации 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови могут быть связаны с нарушением мышечной функции и повышенным риском развития «хрупкости» у пациентов пожилого и старческого возраста [9]. Однако степень тесноты связи выявленных ассоциаций, а также нозологические формы пациентов, методы диагностики ССА различаются в проведенных ранее исследованиях. Дальнейшее изучение взаимосвязей между уровнем 25-ОН витамина D общего и ССА может помочь сформировать консенсус относительно оптимальной концентрации 25-ОН витамина D общего для достижения целевых показателей «успешного» старения. В связи с чем, **целью данного исследования** стало изучение ассоциаций между ССА и уровнем 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед проведением планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), как одной из наиболее уязвимых категорий населения пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В одноцентровое когортное исследование было включено 174 пациента с ИБС, поступивших в кардиологическое отделение ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) для проведения планового ЧКВ в период с 2023 по 2024 г. Все пациенты были ознакомлены и подписали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании, одобренное локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), протокол № 12 от 27.12.2019 г. Диагноз ИБС верифицирован на основании рекомендаций ESC-2019 по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [10], наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования, включавших электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиографии, коронароангиографию. Скрининг преастении и ССА был проведен перед ЧКВ с помощью опросника «Возраст не помеха», при этом 2 балла и менее соответствовало отсутствию старческой астении, 3–4 балла – преастении, 5–7 баллов – ССА [11].

Формирование выборки проводилось в соответствии с основными критериями включения: возраст, превышающий 60 лет; стабильная на момент госпитализации ИБС (стенокардия I–III функционального класса (ФК) и/или постинфарктный кардиосклероз); целью госпитализации являлось выполнение планового ЧКВ. Применены следующие критерии исключения: нервно-мышечные заболевания; IV ФК хронической сердечной недостаточности; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); сочетание ИБС и клапанных пороков сердца; наличие у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус; черепно-мозговые травмы; неспособность понять и (или) выполнить процедуры протокола исследования; отказ (отзыв согласия) от участия в исследовании.

Для определения концентрации 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов применялся высокочувствительный и высокоспецифичный метод иммуноферментного анализа с использованием наборов 25-Hydroxy Vitamin Ds EIA (Immunodiagnostic Systems Ltd., Britain). Для проведения иммуноферментного анализа применялся анализатор иммуноферментных реакций АИФР-01 «УНИПЛАН» (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (%). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки, которые не соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка W 0,7–0,9; $p < 0,05$), представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1–Q3]). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативно-

сти для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для двух независимых групп применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель была построена с помощью бинарной логистической регрессии с применением метода обратного пошагового исключения переменных (метод Вальда). Для оценки диагностической эффективности прогностической модели, а также определения оптимального значения порога классификации применялся ROC-анализ. Качество прогностической модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст выборки составил 67,38 ± 8,31 лет, мужчин – 61,5% (табл. 1). При изучении клинической характеристики было выявлено, что большая часть пациентов в анамнезе имеет АГ (165 (94,8%) пациентов), при этом около половины пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда (89 (51,2%)). Нарушения углеводного обмена обнаружены у трети пациентов (52 (30,0%)), большая часть пациентов имела избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) = 29,39 ± 5,71 кг/м²). Изменения массы тела характеризовались повышением у 57 (32,8%) человек, ожирением I степени – 51 (29,3%), ожирением II степени – 22 (12,6%), ожирением III степени – 4 (2,3%), дефицит массы тела зарегистрирован у 5 (2,9%) пациентов. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в предоперационном периоде встретилась у 31 (17,8%) человека. При проведении

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with stable coronary artery disease

Показатель / Parameters	Характеристика пациентов / Patient characteristics (n = 174)
Средний возраст, лет / Mean age, years, M ± SD	67,38 ± 8,31
Мужчины / Male, n (%)	107 (61,5)
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m², M ± SD	29,39 ± 5,71
Нормальная масса тела / Normal body weight, n (%)	35 (20,1)
Повышенная масса тела / Overweight, n (%)	57 (32,8)
Ожирение I степени / Grade I obesity, n (%)	51 (29,3)
Ожирение II степени / Grade II obesity, n (%)	22 (12,6)
Ожирение III степени / Grade III obesity, n (%)	4 (2,3)
Дефицит массы тела / Underweight, n (%)	5 (2,9)
Курит/бросил курить менее 3 мес. Назад / Smokers/quitters for < 3 months, n (%)	47 (27,1)
ПИКС / PICS, n (%)	89 (51,2)
ХСН II–III / FC II–III CHF, n (%)	156 (89,7)
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [Q1–Q3]	56,00 [42,00–64,00]
ЧКВ в анамнезе / History of PCI, n (%)	86 (49,4)
1-сосудистое поражение коронарного русла / Coronary bed single-vessel, n (%)	40 (23,0)
2-сосудистое поражение коронарного русла / Coronary bed double-vessel, n (%)	62 (35,6)
3-сосудистое поражение коронарного русла / Coronary bed triple-vessel, n (%)	72 (41,4)
ОНМК в анамнезе / History of ACA, n (%)	16 (9,2)
АГ / AH, n (%)	165 (94,8)
ФП в предоперационном периоде / Preoperative AFib, n (%)	31 (17,8)
СД второго типа / Type 2 DM, n (%)	52 (30,0)
ХОБЛ / COPD, n (%)	8 (4,6)
25-OH витамин D общий, нг/мл, M ± SD (95% ДИ) / Total vitamin D (25-OH), ng/mL, M ± SD (95% CI)	22,10 ± 8,43 (16,67–26,37)

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *ACA – acute cerebrovascular accident; AFib – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; CI – confidence interval; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; PCI – percutaneous coronary intervention; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

коронароангиографии у большинства пациентов было выявлено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, при этом половина пациентов изучаемой выборки ранее перенесли реваскуляризирующую процедуру. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе верифицировано лишь в 9,2% (16 человек) случаев. Медиана фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии – 56,00 [42,00 – 64,00]%. Средняя концентрация 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки составила 22,10 ± 8,43 (16,67–26,37) нг/мл, что несколько ниже целевых показателей в данной возрастной группе.

При проведении количественного анализа баллов по опроснику «Возраст не помеха», ССА был выявлен в 8,6% (15 человек) случаев, а преастения встречалась среди 38,0% (66 человек) пациентов с ИБС (табл. 2). В связи с небольшим количеством «хрупких» пациентов в изучаемой выборке, пациенты с преастенией и ССА были объединены в одну группу

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством, в зависимости от наличия критериев преастении и синдрома старческой астении
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients before elective percutaneous coronary intervention, depending on the presence of prefrailty and frailty

Показатель / Parameters	Группа пациентов без ССА / Patients without frailty, n_0 = 93 (53,4%)	Группа пациентов с преастенией и ССА / Patients with prefrailty and frailty, n_1 = 81 (46,6%)	p
Опросник «Возраст не помеха», баллы / The Age No Hindrance questionnaire, points, Me [Q1–Q3]	2,0 [1,0–2,0]	3,0 [3,0–4,0]	< 0,001*
Средний возраст, лет, M ± SD (95% ДИ) / Mean age, years, M ± SD (95% CI)	66,29 ± 8,18 (64,61–67,97)	68,60 ± 8,25 (66,78–70,43)	0,065
Мужчины / Male, n (%)	67 (72,0)	40 (49,4)	0,002*
Женщины / Women, n (%)	26 (28,0)	41 (50,6)	
ИМТ, кг/м^2, M ± SD (95% ДИ) / BMI, kg/m^2, M ± SD (95% CI)	29,62 ± 5,43 (28,51–30,74)	29,16 ± 6,00 (27,84–30,49)	0,595
Нормальная масса тела / Normal body weight, n (%)	20 (21,5)	15 (18,5)	0,584
Повышенная масса тела / Overweight, n (%)	32 (34,4)	25 (30,9)	
Ожирение I степени / Grade I obesity, n (%)	25 (26,9)	26 (32,1)	
Ожирение II степени / Grade II obesity, n (%)	12 (12,9)	10 (12,4)	
Ожирение III степени / Grade III obesity, n (%)	3 (3,2)	1 (1,2)	
Дефицит массы тела / Underweight, n (%)	1 (1,1)	4 (4,9)	
Курит/бросил курить менее 3 мес. назад / Smokers/ quitters for < 3 months, n (%)	25 (26,9)	22 (27,2)	0,967
ПИКС / PICS, n (%)	50 (53,8)	39 (48,1)	0,460
ХСН II–III / FC II–III CHF, n (%)	83 (89,3)	73 (90,1)	0,537
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [Q1–Q3]	57,00 [45,75–64,75]	59,00 [43,00–63,50]	0,915
ЧКВ в анамнезе / History of PCI, n (%)	51 (54,8)	35 (43,2)	0,126
1-сосудистое поражение коронарного русла / Coronary bed single-vessel, n (%)	23 (24,7)	17 (21,0)	0,378
2-сосудистое поражение коронарного русла / Coronary bed double-vessel, n (%)	29 (31,2)	33 (40,7)	
3-сосудистое поражение коронарного русла / Coronary bed triple-vessel, n (%)	41 (44,1)	31 (38,3)	
ОНМК в анамнезе / History of ACA, n (%)	6 (6,5)	10 (12,3)	0,199
АГ / AH, n (%)	87 (93,5)	78 (96,3)	0,506
ФП в предоперационном периоде / Preoperative AFib, n (%)	15 (16,1)	16 (19,8)	0,533
СД второго типа / Type 2 DM, n (%)	25 (26,9)	27 (33,3)	0,354
ХОБЛ / COPD, n (%)	6 (6,5)	2 (2,5)	0,287
25-ОН витамин D общий, нг/мл, M ± SD (95% ДИ) / Total vitamin D (25-OH), ng/mL, M ± SD (95% CI)	23,91 ± 8,92 (21,02–26,81)	20,02 ± 7,36 (17,53–22,51)	0,044*

Примечание: ** – различия статистически значимые, p ≤ 0,05. АГ – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ССА – синдром старческой астении; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: ** – significant differences, p ≤ 0,05. ACA – acute cerebrovascular accident; AFib – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; CI – confidence interval; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; PCI – percutaneous coronary intervention; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

– 46,6% (81 человек). Сравнительный анализ групп пациентов без ССА и пациентов с преастенией и ССА показал, что значимо чаще «хрупкими» были женщины более пожилого возраста перед проведением планового ЧКВ. В анамнезе пациентов с одинаковой частотой встречались инфаркт миокарда, СД 2 типа, ФП, ОНМК, ХОБЛ, а также проведение ЧКВ ранее. При этом был выявлен более низкий уровень 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови «хрупких» пациентов с ИБС в сравнении с пациентами без ССА (20,02 ± 7,36 (17,53 – 22,51) нг/мл и 23,91 ± 8,92 (21,02 – 26,81) нг/мл, p = 0,044 соответственно).

При проведении многофакторного анализа с помощью бинарной логистической регрессии с применением метода обратного пошагового исключения количественных и качественных переменных (метод Вальда), изучаемых в нашем исследовании, в окончательную прогностическую модель вероятности наличия старческой астении вошел только женский пол пациентов с ИБС перед проведением планового ЧКВ.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = 1/(1 + e\text{-}z) \times 100{,}0\%,$$

$$z = -0{,}956 + 1{,}649 \times ХЖП,$$

где p – вероятность наличия старческой астении у пациентов перед плановым ЧКВ, z – значение логистической функции, ХЖП – женский пол.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Псевдо-R^2 Найджелкерка составил 19,2%. Женский пол в 5,200 раза увеличивал шанс наличия старческой астении у пациентов с ИБС (табл. 3).

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Оценка вероятности p является статистически значимым предиктором старческой астении (AUC = 0,794; 95% ДИ: 0,675 – 0,914, p < 0,001).

Пороговое значение оценок вероятности p в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,667. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели – 72,2% и 66,7% соответственно.

Затем с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена был проведен анализ корреляционной связи между баллами по опроснику «Возраст не помеха» и всеми количественными переменными, изучаемыми в нашем исследовании. В результате была установлена умеренной тесноты обратная связь между концентрацией 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов с ИБС перед проведением планового ЧКВ и баллами по опроснику «Возраст не помеха» (табл. 4).

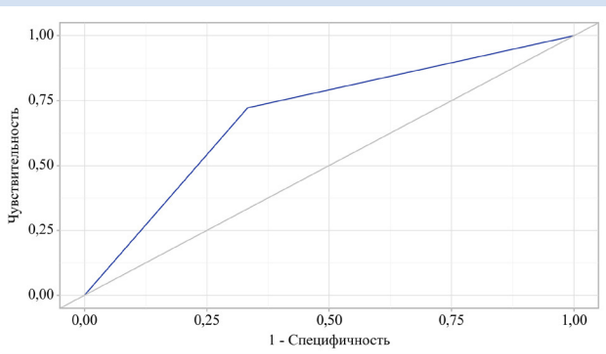


Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании старческой астении
Figure 1. ROC curve characterizing the discriminatory ability of the regression model in predicting frailty

Таблица 3. Характеристики связи предиктора модели с шансами выявления старческой астении у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца
Table 3. Characteristics of the association between the model predictor and the odds of detecting frailty in patients with stable coronary heart disease

Предиктор / Predictor	Нескорректированный / Unadjusted		Скорректированный / Adjusted	
	COR; 95% ДИ / CI	p	AOR; 95% ДИ / CI	p
Женский пол / Female sex	5,200; 1,937–13,957	0,001*	5,200; 1,937–13,957	0,001*

Примечание: ** – различия статистически значимые, p ≤ 0,05.*
Notes: ** – significant differences, p ≤ 0,05.*

Таблица 4. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня сывороточного 25-ОН витамина D общего (нг/мл) и баллов по опроснику «Возраст не помеха» у пациентов с ишемический болезнью сердца
Table 4. Correlation analysis of the association between serum total vitamin D (25-OH) levels (ng/mL) and Age No Hindrance scores in patients with coronary artery disease

Показатели / Parameters	Характеристика корреляционной связи / Characteristics of the correlation relationship		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока / Strength of association according to Chaddock scale	p
25-ОН витамин D общий (нг/мл) – опросник «Возраст не помеха» (баллы) / Total vitamin D (25-OH) (ng/mL) – the Age No Hindrance questionnaire (points)	–0,390	Умеренная / Moderate	0,024*

Примечание: ** – различия статистически значимые, p ≤ 0,05*
Notes: ** – significant differences, p ≤ 0,05*

Наблюдаемая зависимость уровня 25-OH витамина D общего (нг/мл) от баллов по опроснику «Возраст не помеха» описывается уравнением парной линейной регрессии (2):

Y25-OH витамин D общий, нг/мл = –1,906 × X«Возраст не помеха», баллы + 26,275,

где Y25-OH витамин D общий, нг/мл – концентрация 25-OH витамина D общего (нг/мл) в сыворотке крови пациентов с ИБС, X«Возраст не помеха», баллы – баллы по опроснику «Возраст не помеха».

При уменьшении концентрации 25-OH витамина D общего на 1,906 нг/мл следует ожидать увеличения на один балл по опроснику «Возраст не помеха». Полученная модель объясняет 12,2% наблюдаемой дисперсии (рис. 2).

Таким образом, в проведенном исследовании было обнаружено, что практически каждый второй пациент перед проведением планового ЧКВ может иметь критерии «хрупкости» по опроснику «Возраст не помеха», при этом были выявлены значимые ассоциации между старческой астенией и женским полом, а также уровнем 25-OH витамина D общего в сыворотке крови пациентов с ИБС.

Обсуждение

Недостаточность 25-OH витамина D общего является распространенным состоянием, которое может быть одним из потенциальных модифицируемых факторов риска развития ССА среди пожилого населения. Более того, старческая астения может рассматриваться, как промежуточное звено между низкой концентрацией 25-OH витамина D общего и смертностью [12, 13]. При этом результаты немногочисленных исследований этой проблемы неоднозначны. В последних работах [14, 15] были выявлены статистически значимые ассоциации между низким уровнем 25-OH витамина D общего в сыворотке крови и критериями «хрупкости» у пожилых пациентов, но в нескольких других исследованиях такой взаимосвязи обнаружено не было [16, 17].

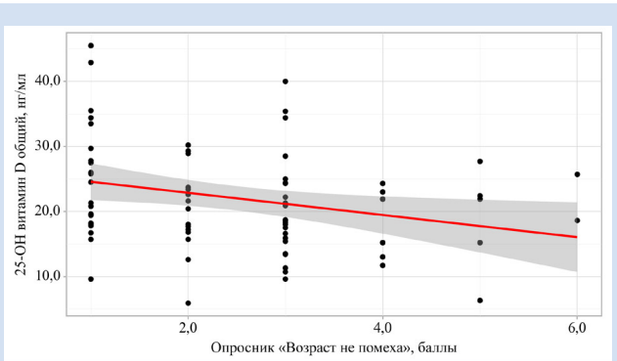


Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость баллов по опроснику «Возраст не помеха» от уровня 25-OH витамина D общего (нг/мл) в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца

Figure 2. Regression chart of the association between Age No Hindrance scores and serum total vitamin D (25-OH) levels (ng/mL) in patients with coronary artery disease

Недавно опубликованный систематический обзор D. Marcos-Perez и коллег [18] показал, что более низкая концентрация 25-OH витамина D общего связана с более высоким риском развития ССА. В нашем исследовании была установлена умеренной тесноты обратная связь между критериями старческой астении по опроснику «Возраст не помеха» и уровнем 25-OH витамина D общего в сыворотке крови пациентов преимущественно женского пола со стабильной формой ИБС. Аналогичные результаты были получены в исследовании A.M.M. Vaes и коллег [19], в котором приняли участие 756 человек в возрасте ≥ 65 лет, наличие «хрупкости» оценивалось с помощью классических критериев L.P. Fried. В этом исследовании концентрация 25-OH витамина D общего в сыворотке крови была достоверно связана не только с наличием ССА, но и показателями физической работоспособности. В другом исследовании среди населения со средним возрастом 92,89 ± 7,92 года уровень 25-OH витамина D общего был обратно пропорционален риску развития старческой астении, для выявления «хрупкости» использовался Индекс Остеопоротических Переломов (the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) index) [20]. N. Dwimartutie и коллеги [21] провели исследование среди пациентов ≥ 60 лет, наблюдавшихся у гериатра с критериями старческой астении по различным шкалам «хрупкости». В этой работе обнаружена высокая доля лиц с дефицитом 25-OH витамина D общего, а также была выявлена значимая корреляция между концентрацией 25-OH витамина D общего в сыворотке крови и силой сжатия кисти пациентов изучаемой выборки. В исследовании среди пациентов с хроническими заболеваниями печени, низкий сывороточный уровень 25-OH витамина D общего, особенно тяжелый дефицит 25-OH витамина D общего, был тесно связан со старческой астенией, скринированной с помощью критериев «хрупкости» L.P. Fried, и саркопенией [22]. В многоцентровом проспективном исследовании ELSA (the English Longitudinal Study of Ageing) среди 2 997 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет наличие и динамику ССА оценивали с помощью индекса «хрупкости» из 60 пунктов, концентрацию 25-OH витамина D общего определяли с использованием иммуноферментного анализа, физическую активность измеряли на основе общих энергозатрат. Авторы исследования пришли к выводу, что дефицит 25-OH витамина D общего связан с возникновением и прогрессированием старческой астении у пожилого населения Англии, а снижение физической активности может способствовать его влиянию на быстрое прогрессирование преастении в ССА [23]. Данные результаты были подтверждены в аналогичном исследовании среди китайской когорты 1 074 пациентов в возрасте ≥ 65 лет [24].

Таким образом, важная роль дефицита 25-OH

витамина D общего для пациентов пожилого и старческого возраста в отношении развития и прогрессирования «хрупкости» неоспорима. Тем не менее, точный механизм до сих пор неясен. Учеными была выдвинута гипотеза о том, что 25-ОН витамин D общий ассоциирован с ССА через влияние на физическую функцию, мышечную силу и физическую активность [25]. Результаты исследований свидетельствуют о наличии рецепторов витамина D (VDR) в мышцах, которые опосредуют множественные эффекты [26]. Кроме того, ученые предложили несколько механизмов для объяснения связи между дефицитом 25-ОН витамина D общего и мышечной функцией. 25-ОН витамин D общий может играть важную роль в мышцах, опосредованную несколькими сигнальными путями. Эти механизмы включают регуляцию гомеостаза кальция, пролиферацию и дифференцировку клеток, размер волокон и защиту от инсулинорезистентности, жировую дегенерацию мышц и мобилизацию арахидоновой кислоты [27]. С другой стороны, ССА может способствовать снижению уровня 25-ОН витамина D общего, поскольку «хрупкие» пожилые пациенты проводят меньше времени на открытом воздухе и, следовательно, меньше подвергаются воздействию солнечного света, а также рацион таких пациентов зачастую не сбалансирован. Таким образом, дефицит 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов пожилого и старческого возраста может быть одним из главных модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования старческой астении.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают актуальность данного научного направления и необходимость дальнейшего комплексного изучения роли сывороточного 25-ОН витамина D общего в развитии и прогрессировании старческой астении среди различных нозологических групп населения пожилого возраста. Что позволит в дальнейшем разработать меры по первичной и вторичной профилактике раннего патологического старения организма благодаря своевременной оптимизации уровня 25-ОН витамина D общего в сыворотке крови пациентов среднего, пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов

К.Е. Кривошапова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Неешпапа заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Каретникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 22-15-00305 «Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения».

Информация об авторах

Кривошапова Кристина Евгеньевна, доктор медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Неешпапа Анастасия Геннадьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Цыганкова Дарья Павловна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях

Author Information Form

Krivoshapova Kristina E., PhD, MD, Senior Researcher at the Laboratory for Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Neeshpapa Anastasiya G., PhD, Researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Tsygankova Darya P., PhD, MD, Leading Researcher of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Bazdyrev Evgeny D., PhD, MD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Karetnikova Victoria N., PhD, MD, Professor, Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

Barbarash Olga L., PhD, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ККЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЦДП – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЕД – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KKE – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NAG – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TDP – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BED – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012; 60 (8): 1487-1492. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x

2. Bock J.O., Konig H.H., Brenner H., Haefeli W.E., Quinzler R., Matschinger H., et al. Associations of frailty with health care costs–results of the ESTHER cohort study. BMC Health Serv Res. 2016; 16: 128. doi:10.1186/s12913-016-1360-3

3. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research G Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56 (3): M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

4. Bollen S.E., Bass J.J., Fujita S., Wilkinson D., Hewison M., Atherton P.J. The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. Cellular signalling. 2022; 96: 110355. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110355

5. Lelli D., Pérez Bazan L.M., Calle Egusquiza A., Onder G., Morandi A., Ortolani E., et al. 25(OH) vitamin D and functional outcomes in older adults admitted to rehabilitation units: the safari study. Osteoporos Int. 2019; 30 (4): 887-895. doi:10.1007/s00198-019-04845-7

6. Gunton J.E., Girgis C.M., Baldock P.A., Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. Bone. 2015; 80: 89-94. doi:10.1016/j.bone.2015.02.029

7. Yang N., Chang N., Zhang G., Li M., Wu L., Dong W., et al. Analysis of the relationship between frailty index and 25(OH) vitamin D in elderly inpatients. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2021; 34 (6): 2297-2301

8. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging. Ageing research reviews. 2015; 21: 16-29. doi:10.1016/j.arr.2015.01.001

9. Marcos-Pérez D., Sánchez-Flores M., Proietti S., Bonassi S., Costa S., Teixeira J.P., et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020; 12 (8): 2286. doi:10.3390/nu12082286

10. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European

heart journal. 2019; 41: 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

11. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2025; (1): 6-48. doi:10.37586/2686-8636-1-2025-6-48

12. Schöttker B., Herder C., Rothenbacher D., Perna L., Müller H., Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. European journal of epidemiology. 2013; 28 (3): 267-275. doi:10.1007/s10654-013-9769-z

13. Liu L., Chen C., Lo K., Huang J., Yu Y., Huang Y., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, frailty, and mortality among the Chinese oldest old: Results from the CLHLS study. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. 2021; 31 (9): 2707-2715. doi:10.1016/j.numecd.2021.05.033

14. Wang Y., Yan N., Luo Y., Liu K., Wang J., Zhang J., et al. The serum vitamin D levels alleviate the influence of dietary inflammation on frailty: A cross-sectional analysis in the U.S. older adults. PloS one. 2025; 20 (6): e0327251. doi:10.1371/journal.pone.0327251

15. van den Berg K.S., Arts M.H.L., Collard R.M., van den Brink R.H.S., Comijs H.C., Marijnissen R.M., et al. Vitamin D deficiency and course of frailty in a depressed older population. Aging & mental health. 2020; 24 (1): 49-55. doi:10.1080/13607863.2018.1515885

16. Krams T., Cesari M., Guyonnet S., Abellan van Kan G., Cantet C., Vellas B., et al. Is the 25-hydroxy-vitamin D serum concentration a good marker of frailty? J Nutr Health Aging. 2016; 20: 1034-1039. doi:10.1007/s12603-016-0714-1

17. Schoufour J.D., Echteld M.A., Boonstra A., Groothuismink Z.M., Evenhuis H.M. Biochemical measures and frailty in people with intellectual disabilities. Age and ageing. 2016; 45 (1): 142-148. doi:10.1093/ageing/afv152

18. Marcos-Pérez D., Sánchez-Flores M., Proietti S., Bonassi S., Costa S., Teixeira J.P., et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020; 12 (8): 2286. doi:10.3390/nu12082286

19. Vaes A.M.M., Brouwer-Brolsma E.M., Toussaint N., de Regt M., Tieland M., van Loon L.J.C., et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. European journal of nutrition. 2019; 58 (3): 1173-1181. doi:10.1007/s00394-018-1634-0

20. Xiao Q., Wu M., Cui J., Yuan M., Chen Y., Zeng T. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and the risk of frailty among Chinese community-based oldest-old: evidence from the CLHLS study. BMC geriatrics. 2020; 20 (1): 126. doi:10.1186/s12877-020-01523-w

21. Dwimartutie N., Setiati S., Tamin T.Z., Prijanti A.R., Harahap A.R., Purnamasari D., et al. Vitamin D Levels in Pre-frail Older Adults and Its Correlation with Hand Grip Strength. Acta medica Indonesiana. 2023; 55 (2): 172-179

22. Saeki C., Kanai T., Nakano M., Oikawa T., Torisu Y., Saruta M., et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Related to Frailty and Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease. Nutrients. 2020; 12 (12): 3810. doi:10.3390/nu12123810

23. Shi Z., Shi K., Zhang Z., Lin J., Fang Y. Mediating Effect of Physical Activity in the Association between Low 25-Hydroxyvitamin D and Frailty Trajectories: The English Longitudinal Study of Ageing. Nutrients. 2022; 14 (11): 2292. doi:10.3390/nu14112292

24. Dai M., Yue J., Zhang J., Wang H., Wu C. Functional dentition is a modifier of the association between vitamin D and the frailty index among Chinese older adults: a population-based longitudinal study. BMC geriatrics. 2022; 22 (1): 159. doi:10.1186/s12877-022-02857-3

25. Gerdhem P., Ringsberg K.A.M., Obrant K.J., Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. Osteoporos Int. 2005; 16: 1425-1431. doi:10.1007/s00198-005-1860-1

26. Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F., Duermueller U., Theiler R., Stähelin H.B., et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. The Histochemical journal. 2001; 33 (1): 19-24. doi:10.1023/a:1017535728844

27. Dirks-Naylor A.J., Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2011; 125 (3-5): 159-168. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.03.003

REFERENCES

1. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012; 60 (8): 1487-1492. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x

2. Bock J.O., Konig H.H., Brenner H., Haefeli W.E., Quinzler R., Matschinger H., et al. Associations of frailty with health care costs–results of the ESTHER cohort study. BMC Health Serv Res. 2016; 16: 128. doi:10.1186/s12913-016-1360-3

3. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research G Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56 (3): M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

4. Bollen S.E., Bass J.J., Fujita S., Wilkinson D., Hewison M., Atherton P.J. The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. Cellular signalling. 2022; 96: 110355. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110355

5. Lelli D., Pérez Bazan L.M., Calle Egusquiza A., Onder G., Morandi A., Ortolani E., et al. 25(OH) vitamin D and functional outcomes in older adults admitted to rehabilitation units: the safari study. Osteoporos Int. 2019; 30 (4): 887-895. doi:10.1007/s00198-019-04845-7

6. Gunton J.E., Girgis C.M., Baldock P.A., Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. Bone. 2015; 80: 89-94. doi:10.1016/j.bone.2015.02.029

7. Yang N., Chang N., Zhang G., Li M., Wu L., Dong W., et al. Analysis of the relationship between frailty index and 25(OH) vitamin D in elderly inpatients. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2021; 34 (6): 2297-2301

8. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging. Ageing research reviews. 2015; 21: 16-29. doi:10.1016/j.arr.2015.01.001

9. Marcos-Pérez D., Sánchez-Flores M., Proietti S., Bonassi S., Costa S., Teixeira J.P., et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020; 12 (8): 2286. doi:10.3390/nu12082286

10. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European heart journal. 2019; 41: 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

11. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., et al. Clinical Guidelines on Frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2025; (1): 6-48. doi:10.37586/2686-8636-1-2025-6-48. (In Russ)

12. Schöttker B., Herder C., Rothenbacher D., Perna L., Müller H., Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. European journal

of epidemiology. 2013; 28 (3): 267-275. doi:10.1007/s10654-013-9769-z

13. Liu L., Chen C., Lo K., Huang J., Yu Y., Huang Y., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, frailty, and mortality among the Chinese oldest old: Results from the CLHLS study. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. 2021; 31 (9): 2707-2715. doi:10.1016/j.numecd.2021.05.033

14. Wang Y., Yan N., Luo Y., Liu K., Wang J., Zhang J., et al. The serum vitamin D levels alleviate the influence of dietary inflammation on frailty: A cross-sectional analysis in the U.S. older adults. PloS one. 2025; 20 (6): e0327251. doi:10.1371/journal.pone.0327251

15. van den Berg K.S., Arts M.H.L., Collard R.M., van den Brink R.H.S., Comijs H.C., Marijnissen R.M., et al. Vitamin D deficiency and course of frailty in a depressed older population. Aging & mental health. 2020; 24 (1): 49-55. doi:10.1080/13607863.2018.1515885

16. Krams T., Cesari M., Guyonnet S., Abellan van Kan G., Cantet C., Vellas B., et al. Is the 25-hydroxy-vitamin D serum concentration a good marker of frailty? J Nutr Health Aging. 2016; 20: 1034-1039. doi:10.1007/s12603-016-0714-1

17. Schoufour J.D., Echteld M.A., Boonstra A., Groothuismink Z.M., Evenhuis H.M. Biochemical measures and frailty in people with intellectual disabilities. Age and ageing. 2016; 45 (1): 142-148. doi:10.1093/ageing/afv152

18. Marcos-Pérez D., Sánchez-Flores M., Proietti S., Bonassi S., Costa S., Teixeira J.P., et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020; 12 (8): 2286. doi:10.3390/nu12082286

19. Vaes A.M.M., Brouwer-Brolsma E.M., Toussaint N., de Regt M., Tieland M., van Loon L.J.C., et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. European journal of nutrition. 2019; 58 (3): 1173-1181. doi:10.1007/s00394-018-1634-0

20. Xiao Q., Wu M., Cui J., Yuan M., Chen Y., Zeng T. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and the risk of frailty among Chinese community-based oldest-old: evidence from the CLHLS study. BMC geriatrics. 2020; 20 (1): 126. doi:10.1186/s12877-020-01523-w

21. Dwimartutie N., Setiati S., Tamin T.Z., Prijanti A.R., Harahap A.R., Purnamasari D., et al. Vitamin D Levels in Pre-frail Older Adults and Its Correlation with Hand Grip Strength. Acta medica Indonesiana. 2023; 55 (2): 172-179

22. Saeki C., Kanai T., Nakano M., Oikawa T., Torisu Y., Saruta M., et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Related to Frailty and Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease. Nutrients. 2020; 12 (12): 3810. doi:10.3390/nu12123810

23. Shi Z., Shi K., Zhang Z., Lin J., Fang Y. Mediating Effect of Physical Activity in the Association between Low 25-Hydroxyvitamin D and Frailty Trajectories: The English Longitudinal Study of Ageing. Nutrients. 2022; 14 (11): 2292. doi:10.3390/nu14112292

24. Dai M., Yue J., Zhang J., Wang H., Wu C. Functional dentition is a modifier of the association between vitamin D and the frailty index among Chinese older adults: a population-based longitudinal study. BMC geriatrics. 2022; 22 (1): 159. doi:10.1186/s12877-022-02857-3

25. Gerdhem P., Ringsberg K.A.M., Obrant K.J., Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. Osteoporos Int. 2005; 16: 1425-1431. doi:10.1007/s00198-005-1860-1

26. Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F., Duermueller U., Theiler R., Stähelin H.B., et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. The Histochemical journal. 2001; 33 (1): 19-24. doi:10.1023/a:1017535728844

27. Dirks-Naylor A.J., Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2011; 125 (3-5): 159-168. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.03.003

Для цитирования: *Кривошапова К.Е., Неешпапа А.Г., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Ассоциация старческой астении с витамином D у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 72-82. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-72-82*

To cite: *Krivoshapova K.E., Neeshpapa A.G., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Association between frailty and vitamin D levels in patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 72-82. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-72-82*

УДК 616.132.2-004.6-07
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-83-93

ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОГО И ЖИРОВОГО СТАТУСА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Д.П. Цыганкова[1], Е.Д. Баздырев[1], Д.А. Цыганков[2], С.В. Мирошниченко[1], А.Г. Неешпапа[1], В.Н. Каретникова[1], К.Е. Кривошапова[1], Е.А. Воронина[3], О.Л. Барбараш[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Частное учреждение здравоохранения «Поликлиника Овум», ул. Коммунистическая, 106, Кемерово, Российская Федерация, 650025; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• У трети пожилых пациентов с атеросклерозом коронарных артерий наблюдаются нарушения костно-мышечного и жирового статуса. К наиболее частому варианту нарушения относят изолированную форму остеопении и саркопении, реже – комбинированные нарушения по типу остеосаркопении, саркопенического и остеосаркопенического ожирения.

Цель	Выявить варианты нарушений костно-мышечного и жирового статуса у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла.
Материалы и методы	Проведено одноцентровое когортное исследование, включающее обследование 720 пациентов с ишемической болезнью сердца. Критериями включения в исследование был возраст 60 лет и старше с наличием коронарного атеросклероза, отобранных для хирургической реваскуляризации миокарда. Из вариантов нарушений костно-мышечного и жирового статуса верифицированы остеопенический сидром (остеопения/остеопороз), саркопения, остеосаркопения, саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение.
Результаты	Медиана возраста пациентов составляла 68,7 (64,0; 74,0) лет, преобладающим большинством были лица мужского пола (67,1 %). Средняя оценка результатов опросника SARC-F статистически значимо не различалась среди групп обследованных лиц с различными формами нарушения. У 33,6% пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла имеют нарушения костно-мышечной ткани и жирового обмена, включающие изолированную остеопению либо остеопороз (23,9%) и саркопению (3,2%), несколько меньше встречаются сочетанные нарушения в виде остеосаркопении (2,9%), саркопенического (2,1%) и остеосаркопенического ожирения (1,5%). У пациентов мужского пола в 1,2 раза реже, чем у женщин выявляли нарушения в костно-мышечном и жировом статусе. Данные логистического регрессионного анализа продемонстрировали, что риск наличия остеопенического синдрома ассоциирован с увеличением возраста (ОШ=1,05, 95% ДИ: 1,04–1,08, p = 0,008) и наличием ИМ в анамнезе (ОШ = 2,4, 95% ДИ: 1,1–4,9, p = 0,018). При этом мужской пол ассоциирован со снижением риска его выявления (ОШ = 0,32, 95% ДИ: 0,2–0,5, p = 0,00001).
Заключение	У трети пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла имеются нарушения костно-мышечной ткани и жирового статуса. К факторам, увеличивающим риск выявления остеопении и остеопороза, отнесены возраст пациента, ранее перенесённый инфаркт миокарда; мужской пол снижает данную вероятность.

Для корреспонденции: *Дарья Павловна Цыганкова, darjapavlovna2014@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Daria P. Tsygankova, darjapavlovna2014@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Пожилой возраст • Костно-мышечно-жировой статус • Остеопенический синдром • Остеопения • Остеопороз • Саркопения • Остеосаркопения • Саркопеническое ожирение • Остеосаркопеническое ожирение

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

VARIOUS BODY COMPOSITION DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF VASCULAR BEDS

D.P. Tsygankova[1], E.D. Bazdyrev[1], D.A. Tsygankov[2], S.V. Miroshnichenko[1], A.G. Neeshpapa[1], V.N. Karetnikova[1], K.E. Krivoshapova[1], E.A. Voronina[3], O.L. Barbarash[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Private Healthcare Institution "Ovum Polyclinic", 106, Kommunisticheskaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650025; [3] Kemerovo State University, 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• One third of elderly patients with coronary atherosclerosis have adverse musculoskeletal and fat profile. The most common type of disorder affecting muscle, fat and bone tissues includes an isolated osteopenia or sarcopenia, and less often a combination of disorders such as osteosarcopenia, sarcopenic and osteosarcopenic obesity.

Aim To identify variants of body composition disorders (BCD) affecting muscle, fat and bone tissues in elderly patients with atherosclerosis of vascular beds.

Methods The single-center cohort study included 720 patients with coronary artery disease. The inclusion criteria were: age 60 years and older with coronary atherosclerosis, selected for surgical myocardial revascularization. Among the variants of musculoskeletal and fat status disorders, osteopenic syndrome (osteopenia/osteoporosis), sarcopenia, osteosarcopenia, sarcopenic and osteosarcopenic obesity have been verified.

Results The mean age of the patients was 68.7 (64.0; 74.0) years, males were the majority (67.1%). The average score on the SARC-F questionnaire did not differ significantly in the groups of patients with various BCD. 33.6% of patients with coronary atherosclerosis had BCD, including isolated osteopenia or osteoporosis (23.9%) and sarcopenia (3.2%), whereas combined disorders in the form of osteosarcopenia (2.9%), sarcopenic (2.1%) and osteosarcopenic obesity (1.5%) were somewhat less common. Male patients were 1.2 times more likely to not have BCD compared to female patients. The logistic regression analysis demonstrated statistical significance only in the group with the detected osteopenia. The risk of this type of disorder was associated with an increase in age (OR = 1.05, 95% CI: 1.04–1.08, p = 0.008) and a history of MI (OR = 2.4, 95% CI: 1.1–4.9, p = 0.018). At the same time, male gender was associated with a reduced risk of developing this condition (OR = 0.32, 95% CI: 0.2–0.5, p = 0.00001).

Conclusion One third of elderly patients with coronary atherosclerosis had BCD. The overwhelming majority had isolated osteopenia or osteoporosis and sarcopenia, whereas combined disorders in the form of osteosarcopenia, sarcopenic and osteosarcopenic obesity were less common. SARC-F score did not differ significantly among the groups of examined patients with various BCD, thus reducing the diagnostic value of this tool in detecting musculoskeletal disorders in cardiac patients. The factors that increase the risk of osteopenia and osteoporosis include age and prior myocardial infarction, whereas male gender reduces this probability.

Keywords Coronary artery disease • Old age • Body composition disorders • Osteopenia • Osteoporosis • Sarcopenia • Osteosarcopenia. sarcopenic obesity • Osteosarcopenic obesity

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
МПК – минеральная плотность костной ткани
ОСО – остеосаркопеническое ожирение
ОШ – отношения шансов
СД – сахарный диабет
СМИ – скелетно-мышечный индекс
СО – саркопеническое ожирение
ХОБЛ – хроническая болезнь легких

Введение

Сегодня неоспоримым является факт роста заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) с возрастом вследствие генетически обусловленных возрастных изменений и прогрессирования атеросклероза. Это позволяет считать ИБС одной из патологий, ассоциированных с пожилым возрастом. Значимость изучения механизмов нормального и патологичного старения возрастает благодаря увеличению численности пожилых людей и общей тенденции повышения средней продолжительности жизни. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения[1], к 2030 г. число людей старше 60 лет составит около 16% мирового населения. За период с 2015 по 2050 гг. эта категория возрастет практически вдвое, увеличившись с 12% до примерно 22%. Численность данной возрастной группы повысится до 2,1 млрд человек, превысив показатель в 1 млрд человек в 2020 г. К середине века количество людей старше 80 лет утроится, достигнув отметки в 426 млн человек. Прогнозируется, что четверть всех европейцев и североамериканцев к 2050 г. перешагнут рубеж 65-летнего возраста. Подобная динамика наблюдается и в России, где за последние пять лет количество граждан старше 55 лет возросло более чем на два миллиона человек.

Признаки старения затрагивают разнообразные системы организма и характеризуются биологическими изменениями, функциональными расстройствами внутренних органов, ограничениями физических возможностей, а также развитием хронических болезней и состояний дефицита. Естественное старение влияет, в том числе на сердечно-сосудистую и костно-мышечную системы. По мере увеличения возраста происходят изменения в функционировании костно-мышечной системы, выражающиеся в снижении способности формировать новые мышечные волокна.

В научной литературе все чаще поднимаются вопросы о распространенности, единых механизмах патогенеза, а также взаимоотягощающем влиянии возраст-ассоциированных синдромов у пациентов кардиологического профиля, в том числе с атеросклеротическим многососудистым коронарным поражением [1–3].

Важное место в структуре возраст-ассоциированных состояний занимают различные фенотипы нарушений костно-мышечно-жирового статуса, к которым отнесены: остеопенический синдром, саркопения, остеосаркопения, саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение [3–5], все больше признается, что они являются распространенным и значимым фактором риска возникновения негативных сердечно-сосудистых последствий [5–7]. Ограниченность этих знаний актуализирует настоящее исследование.

Цель – выявить варианты нарушений костно-мышечного и жирового статуса у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Материалы и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование было включено 720 пациентов с ИБС (мужчин 67,1%), госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, Кемерово) с целью проведения реваскуляризации миокарда. Медиана возраста обследованных составляла 68,7 (64,0; 74,0) лет. Курили 47,6% мужчин и 6,0% женщин ($p < 0,0001$). В исследование включались пациенты старше 60 лет с наличием коронарного атеросклероза, требующего хирургического лечения, верифицированного с помощью чрескожной селективной коронароангиографии. Перед исследованием всеми больными было подписано добровольное информированное

[1] Информационный бюллетень ВОЗ «Старение и здоровье» 01.10.2025 https://www.who.int/ru/news-room

согласие установленной формы, одобренное локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 27.12.2019). Исключение составили пациенты с нервно-мышечными заболеваниями, принимающие ряд лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, антидепрессанты, барбитураты, миорелаксанты, препараты для лечения остеопороза), имеющие вес более 120 кг, а также неспособные понять/выполнить процедуры протокола исследования. Отказ от участия в исследовании/отзыв добровольного информированного согласия также являлся критерием исключения из данного исследования.

При проведении первичного осмотра осуществлялся сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, антропометрические измерения и клинический осмотр. В предоперационном периоде всем пациентам был проведен комплекс обследований с целью выявления нарушений костно-мышечного и жирового статуса.

Саркопения диагностировалась на основании результатов опросника SARC-F, скелетно-мышечного индекса (СМИ) по результатам проведения МСКТ органов брюшной полости (показатели ≤ 52,4 см^2/м^2 у мужчин и ≤ 38,5 см^2/м^2 у женщин) и оценки силы сжатия кисти динамометром (менее 27 кг у мужчин и 16 кг у женщин).

Остеопенический синдром оценивали по результатам денситометрии в соответствии с критериями ВОЗ у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. При сочетании критериев саркопении с остеопенией/остеопорозом диагностирована остеосаркопения.

Ожирение определялось традиционным методом с помощью определения индекса массы тела (ИМТ). При сочетании ИМТ ≥ 30 кг/м^2 и саркопении верифицировалось саркопеническое ожирение (СО). При наличии признаков остеопенического синдрома в данной группе пациентов диагностировалось остеосаркопеническое ожирение (ОСО).

Статистическое исследование данных выполнялось посредством программного комплекса Statistica версии 6.1 производства компании StatSoft Inc. (США). Тип распределения проверялся с применением теста Шапиро–Уилка. Было установлено, что распределение всех численных показателей отличается от нормального закона. Категориальные признаки отображены в форме абсолютных и относительных частот (n, %), тогда как численные характеристики описаны центральными величинами и разбросом значений: медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q25, Q75). Сравнительный анализ трех и более групп выборки осуществлялся методом непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Оценку различия пропорций производили путем исследования таблиц сопряженности размером 2 × 2 с привлечением критерия χ^2 Пирсона. Если количество случаев было невелико, привлекался двухсторонний точный тест Фишера с коррекцией Йетса. Чтобы определить наличие связи факторов риска развития изучаемых патологий, проводился метод множественного регрессионного анализа с вычислением коэффициентов отношения шансов (ОШ) и соответствующих 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Значимыми признавали различия при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди 720 участников исследования с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, у большинства (66,4%) не обнаружены нарушения в состоянии костно-мышечной и жировой тканей (рис. 1). Значительную долю у пожилых пациентов с нарушениями костно-мышечного и жирового статуса был верифицирован остеопороз/остеопения – 23,9%, в 7,5 раза реже выявлялась саркопения (3,2%). Необходимо отметить, что частота верифицированной остеосаркопении и СО была одинаковой, наименьшее количество пациентов имели признаки ОСО.

Мужчины в 1,2 раза реже имели нарушения костно-мышечного и жирового статуса, в отличие от лиц женского пола (рис. 2). При этом остеопения/остеопороз в 1,6 раза чаще диагностировалась у пациентов женского пола. Частота выявления остальных нарушений не имела статистически значимых гендерных различий.

Основная клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от состояния костно-мышечного и жирового статуса представлена в табл. 1. Медиана возраста во всех изучаемых группах статистически значимо не различалась. Как видно из таблицы, сахарный диабет 2 типа (СД) и ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) чаще встречались у лиц без нарушений костно-мышечного и жирового статуса, и в группе с остеопорозом/остепенией. Так, 23,1% всех выявленных случаев СД и 20,2% случаев ранее перенесенного ИМ были у лиц с наличием остеопенического синдрома.

Из всех параметров, характеризующих костно-мышечный и жировой статус, только средний балл по опроснику SARC-F статистически значимо не различался в группах с различными вариантами нарушений, что, вероятно, может свидетельствовать о низкой эффективности данного опросника для выявления саркопении у пациентов кардиологического профиля (табл. 2). Минимальные значения ИМТ наблюдались в группах с наличием остеосаркопении и саркопении (25,0 и 25,7 кг/м^2, соответственно). В группе без нарушений костно-мышечно-жировая система величина данного

параметра составляла 29,4 кг/м^2, что практически соответствует ожирению I степени.

Минимальные значения СМИ наблюдались в группе с остеосаркопенией и были в 1,3 раза меньше, чем у лиц без нарушений костно-мышечного и жирового статуса. Сила мышц, по данным динамометрии, закономерно была выше в группе лиц, не имеющих нарушений. При этом минимальные значения были выявлены среди лиц с наличием ОСО и остеосаркопении. Площадь мышц у пациентов с ОСО была в 1,4 раза меньше, чем у лиц без нарушений. Данные о состоянии костной ткани, полученные с помощью денситометрии, также статистически значимо варьировали в зависимости от вида нарушений костно-мышечного жирового статуса пациента.

При проведении логистической регрессионного анализа было выявлено, что с увеличением риска развития остеопении ассоциировались: увеличение возраста (ОШ = 1,05, 95% ДИ: 1,04–1,08, p = 0,008) и наличие ИМ в анамнезе (ОШ = 2,4, 95% ДИ: 1,1–4,9, p = 0,018). Мужской пол ассоциировался со снижением риска развития данного состояния (ОШ = 0,32, 95% ДИ: 0,2–0,5, p = 0,00001). Для других вариантов нарушения костно-мышечного жирового статуса статистически значимых результатов выявлено не было.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что чуть больше трети (33,6%) пациентов с обструктивным атеросклеротическим поражением коронарного русла имели признаки нарушения костно-мышечного и жирового статуса. Следует подчеркнуть, что большинство выявленных нарушений (71,1%) приходилось на пациентов с установленным диагнозом остеопенического синдрома, включающий как остеопению, так и остеопороз; значительно меньшую долю среди всех случаев нарушений костно-мышечного и жирового статуса занимали пациенты с саркопенией (9,5%) и остеосаркопенией (8,7%). Менее часто фиксировались случаи СО и ОСО (соответственно 6,2% и 4,5%).

Клинические проявления ИБС зависят от возраста пациента. Такая вариабельность связана не только со степенью стенозирования коронарных сосудов и наличием факторов риска, но и с присутствием сопутствующей патологии. Сегодня ученые активно обсуждают вопрос о том, что хронологический и биологический возраст не обязательно выступают в роли фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей, поскольку процесс старения далеко не всегда запускает патогенез, ведущий к развитию заболеваний. Но, несмотря на это, имеются публикации о связи нарушений возраст-ассоциированных изменений костно-мышечно и жирового континуума с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Саркопения – синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей мышечной массы и функций скелетных мышц, часто осложняет клиническое течение ИБС у пожилых пациентов. Она связана с неблагоприятными исходами, включая повышенный риск госпитализации, повторных сердечно-сосудистых событий и смертности. Несмотря на свою клиническую значимость, взаимосвязь между саркопенией и ИБС остается недостаточно изученной, что

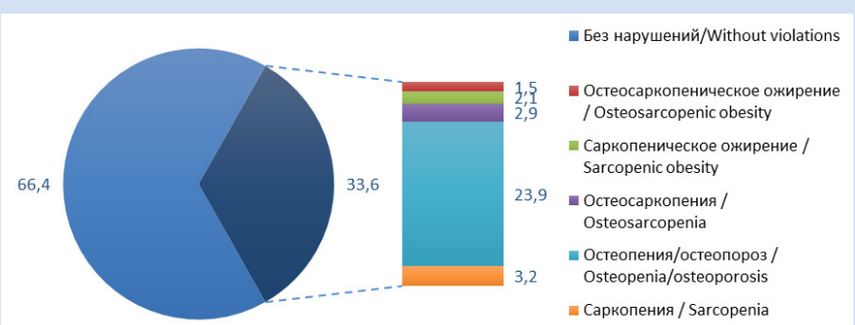


Рисунок 1. Варианты нарушений костно-мышечного и жирового статуса у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла, (%)
Figure 1. Variants of disorders of musculoskeletal and lipid status in patients with atherosclerotic lesions of the coronary bed, (%)

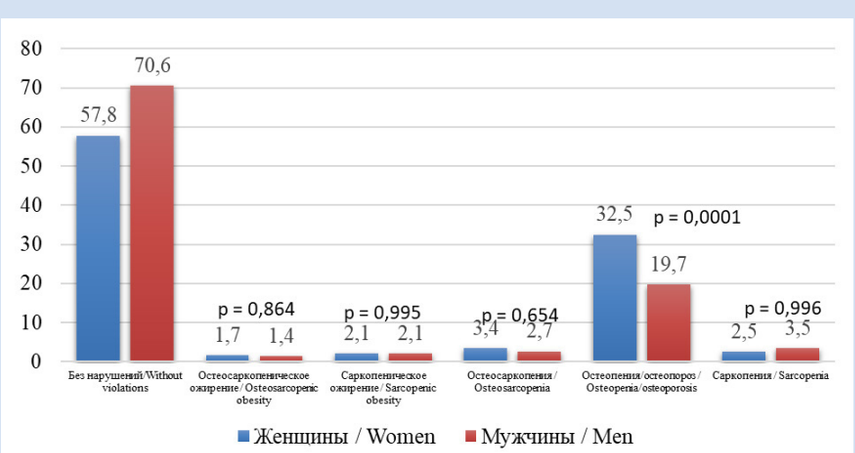


Рисунок 2. Гендерные особенности костно-мышечного жирового статуса пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла, (%)
Figure 2. Gender characteristics of the musculoskeletal fat status of patients with atherosclerotic coronary disease, (%)

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов, в зависимости от нарушений костно-мышечного жирового статуса
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients, depending on the disorders of the musculoskeletal fat status

Вариант нарушения костно-мышечного жирового статуса / Variant of musculoskeletal fat status disorder	Всего / Total	Возраст, лет / Age, years	Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	Легочная артериальная гипертензия / Pulmonary arterial hypertension	Курение / Smoking	ХОБЛ / COPD
Без нарушений / Without violations	478	69,0 (63,0;74,0)	87 64,93%	176 69,84%	244 75,31%	53 76,81%	171 70,66%	9 52,94%
Остеосаркопеническое ожирение / Osteosarcopenic obesity	11	67,0 (66,0;71,0)	4 2,99%	4 1,59%	6 1,85%	0 0,00%	1 0,41%	0 0,00%
Саркопеническое ожирение / Sarcopenic obesity	15	68,0 (63,0;70,0)	5 3,73%	5 1,98%	9 2,78%	1 1,45%	6 2,48%	1 5,88%
Остеосаркопения / Osteosarcopenia	21	71,0 (65,0;76,0)	4 2,99%	4 1,59%	7 2,16%	2 2,90%	7 2,89%	1 5,88%
Остеопения/остеопороз / Osteopenia/osteoporosis	172	69,0 (62,0;74,0)	31 23,13%	51 20,24%	46 14,20%	11 15,94%	52 21,49%	5 29,41%
Саркопения / Sarcopenia	23	71,5 (67,5;76,0)	3 2,24%	12 4,76%	12 3,70%	2 2,90%	5 2,07%	1 5,88%
p (общая / total)		0,345	0,017	0,003	0,163	0,704	0,223	0,159

Примечание: *ХОБЛ – хроническая болезнь легких.*
Note: *COPD – chronic lung disease.*

Таблица 2. Характеристика параметров характеризующий костно-мышечного жирового статуса у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла
Table 2. Characteristics of parameters characterizing musculoskeletal fat status in patients with atherosclerotic lesions of the coronary bed

Вариант нарушения костно-мышечного жирового статуса / Variant of musculoskeletal fat status disorder	Т-критерий (L1-L4), ед / T-test (L1-L4), ed	МПК (L1-L4), г/см²/ BMD (L1-L4), g/cm²	Площадь мышц, L3, см² / Muscle area L3, см²	Балл по SARC-F / SARC-F score	Динамометрия, кг / Dynamometry, kg	СМИ, см²/м²/ SMI, cm²/m²	ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²
Без нарушений / Without violations	3,0 (3,0;3,0)	1,3 (1,2;1,5)	151,3 (128,2;173,7)	2,0 (1,0;3,0)	30,0 (23,0;35,0)	52,1 (46,2;58,2)	29,4 (26,5;32,5)
Остеосаркопеническое ожирение / Osteosarcopenic obesity	3,0 (2,0;3,0)	1,1 (1,0;1,2)	105,0 (96,9;148,5)	3,0 (2,0;5,0)	20,0 (15,0;23,0)	44,8 (36,6;48,5)	32,5 (32,0;35,3)
Саркопеническое ожирение / Sarcopenic obesity	3,0 (3,0;3,0)	1,4 (1,4;1,5)	133,1 (117,5;147,2)	1,0 (1,0;2,0)	25,0 (22,0;36,0)	46,6 (42,0;50,0)	32,6 (31,0;33,8)
Остеосаркопения / Osteosarcopenia	2,0 (1,0;3,0)	1,1 (0,8;1,2)	111,7 (89,8;124,8)	2,0 (1,0;5,0)	21,0 (15,5;26,0)	39,9 (36,8;42,8)	25,0 (23,4;26,8)
Остеопения/остеопороз / Osteopenia/osteoporosis	3,0 (2,0;3,0)	1,1 (1,0;1,2)	136,8 (110,7;171,6)	2,0 (1,0;3,0)	24,0 (19,0;36,0)	49,9 (43,3;59,3)	28,4 (25,8;32,0)
Саркопения / Sarcopenia	3,0 (3,0;3,0)	1,3 (1,2;1,4)	126,8 (101,5;157,8)	1,0 (1,0;1,0)	25,0 (19,0;32,0)	43,5 (36,8;49,4)	25,7 (24,6;28,0)
p (общая / total)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,362	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность костной ткани; СМИ – скелетно-мышечный индекс.*
Note: *BMD – bone mineral density; BMI – body mass index; SMI – skeletal muscle index.*

подчеркивает необходимость целенаправленных исследований в этой области. По данным исследования Li H и соавторов, из 318 пожилых пациентов с ИБС у 21,7% развилась саркопения. В группе с саркопенией были выявлены более низкие показатели фракции выброса левого желудочка по сравнению с группой без саркопении, в то время как показатели конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка были выше, чем в группе без саркопении [8]. По данным ряда исследований было установлено, что саркопения ассоциирована с более высоким риском атеросклероза сонных артерий, ИМ и фибрилляции предсердий, а ее распространенность у пациентов с ССЗ достигала 16,9% [5, 9, 10].

Схожие результаты были получены в ранее проведенном исследовании в нашем центре. Среди 387 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, госпитализированных для запланированной хирургической реваскуляризации миокарда, у пациентов в возрасте 65 (59; 69) лет, у 27,1% были верифицированы расстройства костно-мышечной статуса. Из них у 13,4% была диагностирована изолированная саркопения, у 7,2% – изолированный остеопенический синдром (остеопения/остеопороз), а у 6,5% отмечалась остеосаркопения [11].

В настоящее время убедительно доказано, что у пожилых людей чаще встречается остеопороз, характеризующийся снижением минеральной плотности костной ткани и как следствие повышенной хрупкостью костей [12]. Этиология остеопороза сложна, и одной из важных причин является нарушение нутритивных процессов; при этом пожилые люди более склонны к недоеданию из-за физиологического старения, несоблюдения режима питания и наличия множества сопутствующих заболеваний [13]. Необходимо отметить, что у лиц пожилого возраста нарушение нутритивного статуса ассоциируется не только с нарушением архитектоники костной ткани, но и с потерей мышечной массы и тем самым предрасполагает к развитию саркопении [14]. По данным исследования Chen SJ и соавторов, проведенного в Тайване (19 456 человек в возрасте 45 лет и старше, у которых не было ИБС в анамнезе и был диагностирован остеопороз), риск развития ИБС во время наблюдения составил 1,30 (95% ДИ: 1,23–1,38) для группы с остеопорозом по сравнению с группой сравнения после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания и прием эстрогенов. У пациентов с остеопорозом, получавших лечение бисфосфонатами или комбинацией бисфосфонатов и эстрогенов, риск развития ИБС был значительно ниже (ОР = 0,37 и 0,23), чем у тех, кто не получал ни один из этих двух препаратов [15].

Исследование, проведенное Sasaki KI и соавторами, продемонстрировало, что распространенность саркопении, остеосаркопении и остеосаркопенического ожирения была выше у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, чем у пациентов с болезнью Крона (16,9% против 4,4%, $p < 0,001$; 8,8% против 2,6%, $p = 0,009$; и 4,4% против 0,9%, $p = 0,036$ соответственно). Распространенность саркопении среди участников положительно коррелировала с концентрацией N-концевого промозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови. Саркопения у пациентов с кардиальной патологией встречалась в более молодом возрасте по сравнению с саркопенией у респондентов с болезнью Крона. Соотношение шансов распространенности саркопении у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было выше у женщин (6,40, 95% ДИ: 2,38–17,25, $p < 0,001$), чем у мужчин (4,03, 95% ДИ: 1,02–15,90, $p = 0,047$). Таким образом, авторы не исключают, что заболевания сердечно-сосудистой системы могут потенцировать развитие саркопении, остеосаркопении и остеосаркопенического ожирения [9].

В исследовании Zupo R. и соавт. [16] обнаружили, что предсказываемыми факторами риска развития саркопении являются уровень альбумина, С-реактивного белка, фолиевой кислоты и возраст. Так, de Campos G.C. и соавт. [17] обнаружили, что саркопеническое ожирение связано с уровнем СРБ, глюкозы, альбумина и резистентностью к инсулину. Остеопения/остеопороз и саркопения имеют общие факторы риска, такие как возраст, пол, отсутствие физической активности, снижение уровня витамина D, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста I и тестостерона [18]. Кроме того, остеосаркопеническое ожирение связано с низким уровнем витамина D, артериальной гипертензией и дислипидемией [19–22].

Несмотря на это, в настоящее время получено достаточное количество убедительных доказательств того, что нарушения в костно-мышечном и жировом статусе, а также сердечно-сосудистые заболевания являются взаимоотягощающими состояниями, влияющими на качество и продолжительность жизни лиц старшего возраста. Имеются пробелы не только с позиции общих подходов диагностики и понимания механизмов развития, но и формирования персонализированных подходов к коррекции выявленных нарушений у данной когорты, что предопределяет необходимость дальнейших исследований в этой области.

Заключение

Среди пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла нарушение костно-мышечного жирового статуса было у

33,6%. Остеопения/остеопороз диагностировались у 23,9%, саркопения – у 3,2%, остеосаркопения – у 2,9%, саркопеническое ожирение – у 2,1%, остеосаркопеническое ожирение – у 1,5%. Из всех параметров, характеризующих костно-мышечно-жировой статус, только средний балл по опроснику SARC-F статистически значимо не различался в группах с различными вариантами нарушений, что вероятно свидетельствует о низкой скрининговой значимости данного опросника с целью выявления нарушения мышечного статуса у пациентов кардиологического профиля. Риск развития остеопении/остеопороза ассоциировался с увеличением возраста (ОШ = 1,05, 95% ДИ: 1,04–1,08, p = 0,008); наличие ранее перенесенного ИМ (ОШ = 2,4, 95% ДИ: 1,1–4,9, p = 0,018). Но при этом принадлежность к мужскому полу ассоциировалась со снижением риска развития остеопенического синдрома (ОШ = 0,32, 95% ДИ: 0,2–0,5, p = 0,00001).

Конфликт интересов

Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Цыганков заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Мирошниченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Неешпапа заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Каретникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Е. Кривошапова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Воронина входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (№ госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022).

Информация об авторах

Цыганкова Дарья Павловна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Цыганков Денис Анатольевич, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики частного учреждения здравоохранения поликлиника «Овум» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2516-2869

Мирошниченко Станислава Викторовна, клинический ординатор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-7810-8036

Неешпапа Анастасия Геннадьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Author Information Form

Tsygankova Darya P., PhD, MD, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Bazdyer Evgeny D., PhD, MD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Tsygankov Denis A., PhD, Ultrasound Diagnostics Physician at the Private Healthcare Institution “Ovum Polyclinic”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2516-2869

Miroshnichenko Stanislava V., Clinical Resident, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-7810-8036

Neeshpapa Anastasia G., PhD, Research Fellow of the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

Karetnikova Victoria N., PhD, MD, Professor, Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

Кривошапова Кристина Евгеньевна, доктор медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Krivoshapova Kristina E., PhD, MD, Senior Research Fellow at the Laboratory for Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Воронина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук заведующая кафедрой социальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Voronina Elena A., PhD, MD, Head of the Department of Social Medicine of the "Kemerovo State University", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ЦДП – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЕД – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЦДА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МСВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВН – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ККЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TDP – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BED – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TDA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MCV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NAG – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVN – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKE – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

VEA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раскина Т.А., Григорьева И.И., Летаева М.В., Иванов В.И., Масенко В.Л. Взаимосвязь саркопенического синдрома и поражения коронарных артерий у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(4):46–56. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-46-56

2. Кутихин А.Г. Патофизиологическая и клиническая значимость нарушений минерального гомеостаза в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6(2):82–102. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-82-102

3. Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between osteosarcopenia and coronary artery calcification in asymptomatic individuals. Scientific Reports. 2022; 12(1):2231. doi: 10.1038/s41598-021-02640-1

4. Шевченко Ю.Ф., Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Баздырев Е.Д., Курганская О.Н., Леликова К.Н., и др. Связь динапении с артериальной гипертензией у пациентов женского пола. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025; 14(2):155–165. doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-155-165

5. Rivera F.B., Escolano B.T., Nifas F.M., Choi S., Carado G.P., Lerma E., et al. Interrelationship of Sarcopenia and Cardiovascular Diseases: A Review of Potential Mechanisms and Management. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies. 2024; 39(1):69–78. doi: 10.15605/jafes.039.01.03

6. Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y., Ryu D., Gariani K. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221

7. Hong S.H., Choi K.M. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494

8. Li H., Ma F., Li Y., Li H., Huang J. Occurrence of sarcopenia in elderly patients with coronary heart disease and its association with short-term prognosis. BMC Cardiovascular Disorders. 2025; 25(1):28. doi: 10.1186/s12872-024-04468-9

9. Sasaki K.I., Kakuma T., Sasaki M., Ishizaki Y., Fukami A., Enomoto M., et al. The prevalence of sarcopenia and subtypes in cardiovascular diseases, and a new diagnostic approach. Journal of Cardiology. 2020; 76(3):266–272. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.03.004

10. Gao K., Cao L.F., Ma W.Z., Gao Y.J., Luo M.S., Zhu J., et al. Association between sarcopenia and cardiovascular disease among middle-aged and older adults: Findings from the China health and retirement longitudinal study. EClinicalMedicine. 2022; 44:101264. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101264

11. Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Вегнер Е.А., Коков А.Н., и др. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17(3):369–375. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-03

12. Miller P.D. Management of severe osteoporosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016; 17(4):473–488. doi: 10.1517/14656566.2016.1124856

13. Aspray T.J., Hill T.R. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. Subcellular Biochemistry. 2019; 91:453–476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_16

14. Xu X., Li D., Zhang S. Retrospective study for correlation analysis of nutritional status with osteoporosis, sarcopenia and cognitive impairment in elderly patients with coronary heart disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024; 10:1335572. doi: 10.3389/fcvm.2023.1335572

15. Chen S.J., Lin C.S., Lin C.L., Kao C.H. Osteoporosis Is Associated With High Risk for Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94(27):e1146. doi: 10.1097/MD.0000000000001146

16. Zupo R., Moroni A., Castellana F., Gasparri C., Catino F., Lampignano L., et al. A Machine-Learning Approach to Target Clinical and Biological Features Associated with Sarcopenia: Findings from Northern and Southern Italian Aging Populations. Metabolites. 2023; 13(4):565. doi: 10.3390/metabo13040565

17. de Campos G.C., Lourenço R.A., Lopes C.S. Prevalence of Sarcopenic Obesity and its Association with Functionality, Lifestyle, Biomarkers and Morbidities in Older Adults: the FIBRA-RJ Study of Frailty in Older Brazilian Adults. Clinics (Sao Paulo). 2020; 75:e1814. doi: 10.6061/clinics/2020/e1814

18. Inoue T., Maeda K., Nagano A., Shimizu A., Ueshima J., Murotani K., et al. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: A Narrative Review. Nutrients. 2021; 13(2):291. doi: 10.3390/nu13020291

19. Chung S.J., Lim H.S., Lee M.Y., Lee Y.T., Yoon K.J., Park C.H. Sex-Specific Associations between Serum Ferritin and Osteosarcopenic Obesity in Adults Aged over 50 Years. Nutrients. 2022; 14(19):4023. doi: 10.3390/nu14194023

20. Ma Y., Zhang W., Han P., Kohzuki M., Guo Q. Osteosarcopenic Obesity Associated with Poor Physical Performance in the Elderly Chinese Community. Clinical Interventions in Aging. 2020; 15:1343–1352. doi: 10.2147/CIA.S257739

21. Cacciatore S., Massaro C., Landi F. Preventing Osteoporosis, Sarcopenia and Obesity to Care about Quality of Life. Annals of Geriatric Medicine and Research. 2023; 27(1):87–90. doi: 10.4235/agmr.22.0158

22. Clynes M.A., Gregson C.L., Bruyère O., Cooper C., Dennison E.M. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. Rheumatology (Oxford). 2021; 60(2):529–537. doi: 10.1093/rheumatology/keaa755

23. Moroni A., Perna S., Azzolino D., Gasparri C., Zupo R., Micheletti Cremasco M., et al. Discovering the Individualized Factors Associated with Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Phenotypes-A Machine Learning Approach. Nutrients. 2023; 15(21):4536. doi: 10.3390/nu15214536

REFERENCES

1. Raskina TA, Grigorieva II, Letaeva MV, Ivanov VI, Masenko VV. Sarcopenia is associated with severe coronary atherosclerosis in male patients with coronary artery disease. Fundamental and Clinical Medicine. 2020; 5(4):46–56. (In Russ.). doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-46-56

2. Kutikhin AG. Pathophysiological and clinical significance of mineral homeostasis disorders in the development of cardiovascular disease. Fundamental and Clinical Medicine. 2021; 6(2):82–102. (In Russ.). doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-82-102

3. Park CH, Lee YT, Yoon KJ. Association between osteosarcopenia and coronary artery calcification in asymptomatic individuals. Scientific Reports. 2022; 12(1):2231 doi: 10.1038/s41598-021-02640-1

4. Shevchenko YuF, Gorelik SG, Ilnitsky AN, Bazdyrev ED, Kurganskaya ON, Lelikova KN, et al. The relationship between dynapenia and arterial hypertension in female patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025; 14(2):155–165. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-155-165

5. Rivera FB, Escolano BT, Nifas FM, Choi S, Carado GP, Lerma E, et al. Interrelationship of Sarcopenia and Cardiovascular Diseases: A Review of Potential Mechanisms and Management. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies. 2024; 39(1):69–78. doi: 10.15605/jafes.039.01.03

6. Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, Ryu D, Gariani K. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology,

cardiovascular disease, mortality, and management. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221

7. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494

8. Li H, Ma F, Li Y, Li H, Huang J. Occurrence of sarcopenia in elderly patients with coronary heart disease and its association with short-term prognosis. BMC Cardiovascular Disorders. 2025; 25(1):28. doi: 10.1186/s12872-024-04468-9

9. Sasaki KI, Kakuma T, Sasaki M, Ishizaki Y, Fukami A, Enomoto M, et al. The prevalence of sarcopenia and subtypes in cardiovascular diseases, and a new diagnostic approach. Journal of Cardiology. 2020; 76(3):266–272. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.03.004

10. Gao K, Cao LF, Ma WZ, Gao YJ, Luo MS, Zhu J, et al. Association between sarcopenia and cardiovascular disease among middle-aged and older adults: Findings from the China health and retirement longitudinal study. EClinicalMedicine. 2022; 44:101264. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101264

11. Bazdyrev ED, Terentyeva NA, Krivoshapova KE, Masenko VL, Wegner EA, Kokov AN, et al. Prevalence of Musculoskeletal Disorders in Patients with Coronary Artery Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021; 17(3):369–375. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-03

12. Miller PD. Management of severe osteoporosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016; 17(4):473–488. doi: 10.1517/14656566.2016.1124856

13. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. Subcellular Biochemistry. 2019; 91:453–476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_16

14. Xu X, Li D, Zhang S. Retrospective study for correlation analysis of nutritional status with osteoporosis, sarcopenia and cognitive impairment in elderly patients with coronary heart disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024; 10:1335572. doi: 10.3389/fcvm.2023.1335572

15. Chen SJ, Lin CS, Lin CL, Kao CH. Osteoporosis Is Associated With High Risk for Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94(27):e1146. doi: 10.1097/MD.0000000000001146

16. Zupo R, Moroni A, Castellana F, Gasparri C, Catino F, Lampignano L, et al. A Machine-Learning Approach to Target Clinical and Biological Features Associated with Sarcopenia: Findings from Northern and Southern Italian Aging Populations. Metabolites. 2023; 13(4):565. doi: 10.3390/metabo13040565

17. de Campos GC, Lourenço RA, Lopes CS. Prevalence of Sarcopenic Obesity and its Association with Functionality, Lifestyle, Biomarkers and Morbidities in Older Adults: the FIBRA-RJ Study of Frailty in Older Brazilian Adults. Clinics (Sao Paulo). 2020; 75:e1814. doi: 10.6061/clinics/2020/e1814

18. Inoue T, Maeda K, Nagano A, Shimizu A, Ueshima J, Murotani K, et al. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: A Narrative Review. Nutrients. 2021; 13(2):291. doi: 10.3390/nu13020291

19. Chung SJ, Lim HS, Lee MY, Lee YT, Yoon KJ, Park CH. Sex-Specific Associations between Serum Ferritin and Osteosarcopenic Obesity in Adults Aged over 50 Years. Nutrients. 2022; 14(19):4023. doi: 10.3390/nu14194023

20. Ma Y, Zhang W, Han P, Kohzuki M, Guo Q. Osteosarcopenic Obesity Associated with Poor Physical Performance in the Elderly Chinese Community. Clinical Interventions in Aging. 2020; 15:1343–1352. doi: 10.2147/CIA.S257739

21. Cacciatore S, Massaro C, Landi F. Preventing Osteoporosis, Sarcopenia and Obesity to Care about Quality of Life. Annals of Geriatric Medicine and Research. 2023; 27(1):87–90. doi: 10.4235/agmr.22.0158

22. Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O, Cooper C, Dennison EM. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. Rheumatology (Oxford). 2021; 60(2):529–537. doi: 10.1093/rheumatology/keaa755

23. Moroni A, Perna S, Azzolino D, Gasparri C, Zupo R, Micheletti Cremasco M, et al. Discovering the Individualized Factors Associated with Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Phenotypes-A Machine Learning Approach. Nutrients. 2023; 15(21):4536 doi: 10.3390/nu15214536

Для цитирования: *Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Цыганков Д.А., Мирошниченко С.В., Неешпапа А.Г., Каретникова В.Н., Кривошапова К.Е., Воронина Е.А., Барбараш О.Л. Варианты нарушений костно-мышечного и жирового статуса у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 83-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-83-93*

To cite: *Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Tsygankov D.A., Miroshnichenko S.V., Neeshpapa A.G., Karetnikova V.N., Krivoshapova K.E., Voronina E.A., Barbarash O.L. Various body composition disorders in elderly patients with atherosclerosis of vascular beds. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 83-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-83-93*

УДК 616.13-004.6-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-94-103

ГИБРИДНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ И ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ТРИНАДЦАТИЛЕТНИЙ ПУТЬ СТАНОВЛЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ

А.И. Данилович[1], А.В. Миронов[1, 2], Р.С. Тарасов[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Проанализированы госпитальные данные пациентов, получивших реваскуляризацию головного мозга и миокарда в объеме каротидной эндаратерэктомии и чрескожного коронарного вмешательства

• Проанализировано становление технологии гибридной реваскуляризации в объеме каротидной эндаратерэктомии и чрескожного коронарного вмешательства в течение тринадцати лет.

Цель	Изучение госпитальных результатов гибридного вмешательства в объеме чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в контексте тринадцатилетней динамики выполнения данной технологии у пациентов с тяжелым атеросклерозом коронарного и каротидного русла.
Материалы и методы	В Кузбасском кардиологическом центре с 2011 по 2023 гг. выполнено 301 гибридное вмешательство (ЧКВ + КЭЭ) у пациентов с сочетанным значимым поражением коронарных и внутренней сонной артерии. Выбор стратегии лечения пациентов осуществлялся мультидисциплинарной командой с участием кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга и ангионевролога на основании актуальных клинических рекомендаций, локальных протоколов лечения и персонифицированного подхода. В ходе исследования проведена оценка клинического, анатомо-ангиографического и периоперационного статуса пациентов. В госпитальном периоде оценивались такие конечные точки, как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторная ишемическая атака, повторная незапланированная реваскуляризация миокарда или головного мозга.
Результаты	При анализе общей выборки пациентов в госпитальном периоде летальных исходов выявлено не было. Частота инфаркта миокарда составила 2,3%, инсульта – 2%, незапланированная повторная реваскуляризация миокарда – 0,7%, а кровотечений – 2,4%. При сравнении двух групп (2011–2017 и 2018–2023 гг.) – летальных исходов в обеих группах зарегистрировано не было. Наибольшее число ИМ было зарегистрировано в раннем периоде реализации гибридной технологии (3,08% против 1,8%). Частота повторной незапланированной реваскуляризации миокарда в первой группе (ранний период) оказалась несколько выше (1,54% против 0%). Однако по частоте развития ОНМК вторая группа (поздний период) лидировала (0% против 3,5%). В связи с этим и конечная комбинированная (MACE) точка во второй группе оказалась выше (3,08% против 5,3%).
Заключение	Таким образом, гибридная реваскуляризация миокарда и головного мозга в объеме ЧКВ и КЭЭ является перспективным и безопасным методом лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом, характеризующаяся крайне низкой вероятностью госпитальной летальности, и удовлетворительными показателями рисков реализации других неблагоприятных кардиоваскулярных событий (ИМ и ОНМК). Реализация гибридной стратегии лечения нивелирует риски неявки пациентов на второй этап реваскуляризации по субъективным и объективным причинам, снижает вероятность развития сердечно-сосудистой катастрофы в процессе ожидания второго этапа лечения. Тринадцатилетняя динамика реализации данной технологии в одном центре

Для корреспонденции: *Арина Игоревна Данилович, arishok25@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Arina I. Danilovich, arishok25@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

демонстрирует стабильные устойчивые и обнадеживающие госпитальные результаты и риски осложнений, зависящие от исходных характеристик пациентов.

Ключевые слова Гибридная реваскуляризация • Каротидная эндартерэктомия • Чрескожное коронарное вмешательство • Мультифокальный атеросклероз

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

HYBRID REVASCULARIZATION BY MEANS OF CAROTID ENDARTERECTOMY AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: THIRTEEN-YEAR PATH OF TECHNOLOGY DEVELOPMENT

A.I. Danilovich[1], A.V. Mironov[1, 2], R.S. Tarasov[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Highlights

• Hospital data of patients who received revascularization of the brain and myocardium in the scope of carotid endaratherectomy and percutaneous coronary intervention were analyzed.

• The development of hybrid revascularization technology in terms of carotid endaratherectomy and percutaneous coronary intervention over the course of thirteen years has been analyzed.

Aim To study the in-hospital outcomes of hybrid intervention in the volume of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in the context of thirteen-year dynamics of this technology in patients with severe atherosclerosis of the coronary and carotid bed.

Methods From 2011 to 2023, 301 hybrid interventions (PCI + CEE) were performed in patients with combined significant lesions of the coronary and internal carotid arteries at the Kuzbass Cardiology Center. The choice of treatment strategy for patients was carried out by a multidisciplinary team involving a cardiologist, cardiovascular surgeon, endovascular surgeon and angioneurologist based on current clinical guidelines, local treatment protocols and a personalized approach. The study assessed the clinical, anatomical-angiographic and perioperative status of patients. In-hospital endpoints included death, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident/transient ischemic attack, and repeated unplanned myocardial or cerebral revascularization.

Results No fatal outcomes were identified in the analysis of the total sample of patients in the hospital period. The incidence of myocardial infarction was 2.3%, stroke – 2%, unplanned repeat myocardial revascularization – 0.7%, and bleeding – 2.4%. When comparing the two groups (2011–2017 and 2018–2023), no fatal outcomes were recorded in either group. The highest number of MIs was recorded in the early period of hybrid technology implementation (3.08% versus 1.8%). The frequency of repeated unplanned myocardial revascularization in the first group (early period) was slightly higher (1.54% versus 0%). However, in terms of the frequency of stroke, the second group (late period) was in the lead (0% versus 3.5%). In this regard, the final combined (MACE) point in the second group was higher (3.08% versus 5.3%).

Conclusion Thus, hybrid myocardial and cerebral revascularization in the volume of PCI and CEE is a promising and safe method for treating patients with multifocal atherosclerosis, characterized by an extremely low probability of hospital mortality, and satisfactory indicators of the risks of other adverse cardiovascular events (MI and stroke). The implementation of the hybrid treatment strategy eliminates the risks of patient no-show at the second stage of revascularization for subjective and objective reasons, reduces the likelihood of a cardiovascular catastrophe while waiting for the second stage of treatment. Thirteen years of implementation of this technology in a single center demonstrates stable, sustainable and encouraging hospital outcomes and complication risks depending on the initial characteristics of patients.

Keywords Hybrid revascularization • Carotid endarterectomy • Percutaneous coronary intervention • Multifocal atherosclerosis

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ВСА	внутренняя сонная артерия	МФА	мультифокальный атеросклероз
ИМ	инфаркт миокарда	ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
КА	коронарная артерия	СД	сахарный диабет
КШ	коронарное шунтирование	ТИА	транзиторная ишемическая атака
КЭЭ	каротидная эндартерэктомия	ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Неуклонный рост количества пациентов с поражением нескольких артериальных бассейнов побуждает врачебное сообщество к поиску оптимальных методов лечения данной группы пациентов с применением рентгенэндоваскулярных, хирургических и гибридных методов реваскуляризации. Усложняет ситуацию ограничение доказательной базы по данному вопросу, которая бы регламентировала поэтапную или одномоментную, сочетанную или гибридную реализацию тех или иных методов лечения при мультифокальном атеросклерозе [1].

Медикаментозное лечение пациентов со значимыми стенозами коронарных и церебральных артерий, как правило, мало эффективно и дает возможность подготовить пациента для дальнейшего этапа хирургического лечения [2]. Не говоря о том, что комплаентность пациентов к назначаемой терапии весьма низкая, а частота достижения целевых показателей крайне незначительная [3].

До наступления эры интервенционной кардиологии, единственным методом реваскуляризации миокарда являлось коронарное шунтирование (КШ), позволяющее одномоментно выполнить полную реваскуляризацию миокарда. Однако травматичный доступ, использование искусственного кровообращения, риск развития раневых осложнений и длительная реабилитация делают данный вид вмешательства предпочтительным далеко не для всех пациентов [4]. С развитием эндоваскулярной хирургии и по мере совершенствования расходных материалов (катетеров, баллонов, стентов с лекарственным покрытием, ротаблатора, оценки коронарной физиологии и внутрисосудистой визуализации), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) стали широко востребованными для подавляющего большинства пациентов со стабильными и острыми формами ИБС [5]. Данный вид лечения не только показал равнозначные результаты в госпитальном и отдаленном периодах по сравнению с КШ у пациентов умеренно выраженным коронарным атеросклерозом (до 32 баллов по шкале Syntax), но и имел ряд преимуществ, среди которых малая инвазивность, небольшая кровопотеря, отсутствие раневых осложнений, короткий госпитальный период и быстрое возвращение к активному образу жизни. А для пациентов с тяжелым коморбидным фоном, для которых риск оперативного вмешательства был крайне высок, это стало единственным способом лечения и профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий [6, 7].

При стенозах сонных артерий каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) остается «золотым стандартом» реваскуляризации головного мозга для значительной части пациентов [8]. Несмотря на то, что стентирование сонных артерий является полноправной альтернативой КЭЭ, которое показало сопоставимые результаты по исходам и частоте неблагоприятных событий [9], однако анатомические и морфологические особенности некоторых пациентов (выраженный кальциноз, извитость сонных артерий), не позволяют эффективно и безопасно выполнять эту процедуру в большинстве случаев.

Концепция гибридной реваскуляризации головного мозга и миокарда в нашем центре включила в себя наиболее предпочтительные методы хирургического и эндоваскулярного лечения мультифокального атеросклероза, которые на протяжении многих лет показывают удовлетворительные результаты по выживаемости и частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на то, что данные технологии лечения изучены и широко используются в изолированном варианте, в контексте гибридной технологии (КЭЭ + ЧКВ) практически не применялись. Согласно данным PubMed имеются единичные публикации с применением данного метода реваскуляризации на небольшой выборке пациентов. Речь идет о ЧКВ и КЭЭ, выполняемых последовательно в рамках одного операционного дня. Можно отметить, что данный способ реваскуляризации подходит и для пациентов старческого возраста и с отягощенной сопутствующей патологией. Мультидисциплинарный подход в определении тактики реваскуляризации, технические возможности и взаимодействие сердечно-сосудистой хирургической и рентгенэндоваскулярной служб позволили реализовать в нашем центре данную гибридную стратегию в широком объеме на протяжении последних 13 лет. Основным показанием к ее применению, с нашей точки

зрения, являются клинические сценарии, при которых пациенты имеют в равной степени тяжелое и симптомное поражение, как коронарного, так и каротидного русла. И разделение реваскуляризации миокарда и головного мозга на этапы может быть сопряженным с высокими рисками кардиоваскулярных событий со стороны неоперированного бассейна в процессе ожидания операции. Новая малоизученная технология требует детальной оценки «портрета» пациентов, результатов реваскуляризации и востребованности.

Цель работы – изучение госпитальных результатов гибридного вмешательства в объеме ЧКВ и КЭЭ в контексте тринадцатилетней динамики выполнения данной технологии у пациентов с тяжелым атеросклерозом коронарного и каротидного русла.

Материалы и методы

В Кузбасском кардиологическом центре с 2011 по 2023 гг. выполнено 301 гибридное вмешательство (ЧКВ + КЭЭ) у пациентов с сочетанным значимым поражением коронарных и ВСА. Выбор стратегии лечения пациентов осуществлялся мультидисциплинарной командой с участием кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга и ангионевролога на основании актуальных клинических рекомендаций, локальных протоколов лечения и персонифицированного подхода.

В ходе исследования проведена оценка клинического, анатомо-ангиографического и периоперационного статуса пациентов. В госпитальном периоде оценивались такие конечные точки, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторная ишемическая атака (ТИА), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда или головного мозга.

Полученные результаты обработаны при помощи пакета прикладных программ StatisticaforWindows 10.0 (StatSoftInc., США). Описательные статистические данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей – Me (25%; 75%) – для количественных переменных, а для качественных – в виде частоты встречаемости n (%). При сравнении качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Результаты

За 13 лет с использованием гибридного метода реваскуляризации миокарда и головного мозга был оперирован 301 пациент. Большинство из которых (69,1%) составили мужчины, тогда как 30,1% – женщины. Медиана возраста пациентов составила 67 лет [60; 72].

У 95% пациентов функция левого желудочка (ЛЖ) была сохранной, несмотря на то что каждый четвертый имел в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и раннее проведенную реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или КШ). Почти все пациенты (99,3%) имели артериальную гипертензию, а 77% – стенокардию различного функционального класса. Более 70% пациентов имели одностороннее поражение ВСА, а у каждого второго в анамнезе был зарегистрирован ОНМК. EuroScore II в среднем составил 1,84 [1,32; 2,82], что соответствует не высокому хирургическому риску. Подробная исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов
Table 1. Initial characteristics of patients

Показатель / Parameter	Гибридные вмешательства / Hybrid interventions	
	n = 301	%
Пол / Gender	М / M – 208 Ж / F – 93	69,1 30,9
Возраст, годы / Age, years	67 [60; 72]	
Мультифокальный атеросклероз с поражением трех и более бассейнов / Multifocal atherosclerosis involving three or more pools	70	23,3
Одностороннее поражение ВСА / Unilateral ICA stenosis	217	72,1
Двустороннее поражение ВСА / Bilateral ICA stenosis	84	27,9
Ранее КЭЭ / Prior CEE	14	4,7
Ранее ЧКВ / Prior PCI	50	16,6
Ранее КШ / Prior CABG	13	4,3
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	67	22,2
ФК стенокардии / Stable angina class	0 – 69 I – 57 II – 152 III – 23	22,9 18,9 50,5 7,6
АГ / АН	299	99,3
ОНМК в анамнезе / Stroke in the anamnesis	152	50,5
ТИА в анамнезе / TIA in the anamnesis	11	3,7
ХБП / CKD	24	8
ХОБЛ / COPD	12	4
СД / DM	87	28,9
ФВ ЛЖ / LV EF	64 [62; 66]	
Функция ЛЖ / The LV function	Норма / Standard – 286 Умер. / Moderate – 12 Знач. / Significant – 3	95 4 1

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ВСА – внутренняя сонная артерия; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*

Note: *AH – arterial hypertension; CABG – coronary bypass surgery; CEE – carotid endarterectomy; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; ICA – internal carotid artery; LV EF – left ventricular ejection fraction; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack.*

При оценке коронарного русла было отмечено, что в более 50% случаев пациенты имели двух- и трехсосудистое поражение (табл. 2).

У всех пациентов реваскуляризация начиналась с выполнения ЧКВ в катетеризационной лаборатории, а затем пациент направлялся в операционную на КЭЭ. При стентировании коронарных артерий в 94,7 % использовался лучевой доступ. В 62,5% случаев был имплантирован стент с лекарственным покрытием, голометаллический стент в 32,6%, в 2% применяли стенты с лекарственным покрытием и без него. Важно отметить, что стенты без лекарственного покрытия применялись в первые годы проведения данного исследования, пока в клинической практике не закрепились рекомендации о необходимости использования при ЧКВ только стентов с лекарственным покрытием. По различным причинам у 2,7% выполнить стентирование не удалось (технический неуспех). Медиана диаметра стента составила 3 мм [2,75; 3,5], а медиана длины стентируемого сегмента 18 мм [15; 24]. После выполненной реваскуляризации резидуальный (остаточный) SYNTAX составил 2 балла [0; 7], что говорит о выполнении максимально полного объема реваскуляризации миокарда.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика
Table 2. Angiographic characteristics

Показатель / Parameter	Гибридные вмешательства / Hybrid interventions	
	n = 301	%
Одососудистое поражение КА / Single-vessel KA lesion	137	45,5
Двухсосудистое поражение КА / Two-vessel KA lesion	101	33,6
Трехсосудистое поражение КА / Three-vessel KA lesion	60	19,9
Поражение Ствола ЛКА + 1 КА / Damage To the LKA trunk + 1 KA	1	1
SYNTAX	8 [4; 12]	

Примечание: *КА – коронарные артерии; ЛКА – левая коронарная артерия.*
Note: *KA – coronary arteries; LKA – left coronary artery.*

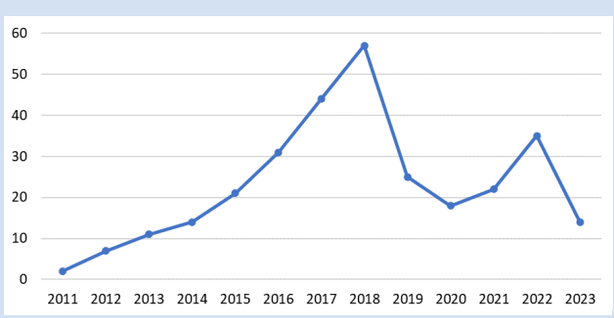
При реваскуляризации головного мозга в 88,04 % пациентам была выполнена классическая КЭЭ, а эверсионная в 10,6%. Одному пациенту (0,33%) КЭЭ не была выполнена в связи с технически сложным ЧКВ, потребовавшем прием антиагрегантных препаратов. Троим пациентам (1%) гибридная тактика (ЧКВ + КЭЭ) не была реализована вообще. Медиана времени пережатия ВСА составила 32 мин. [14; 55].

Результаты госпитального периода представлены в табл. 3.

В послеоперационной периоде пациенты получали всю необходимую терапию, включающую и двойную антитромбоцитарную.

Для оценки динамики реализации стратегии гибридной реваскуляризации (КЭЭ + ЧКВ) весь период становления был разделен на 2 группы: 1 группа (ранний период) – с 2011 по 2017 гг. (130 пациентов); 2 группа – с 2018 по 2023 гг. (171 пациент) – поздний период. На *рисунке* показана динамика числа оперированных пациентов в течение 13 лет.

В первый год принятия такой тактики реваскуляризации всего было выполнено лишь две процедуры. В последующие годы количество пациентов на данную стратегию увеличивалось, максимальное число процедур было выполнено в 2018 г. (57 гибридных вмешательств). Затем было снижение числа оперативных вмешательств в связи с введение нового тарифа на оплату данных процедур, более тщательный отбор пациентов на данный вид



Динамика гибридных вмешательств
Dynamics of hybrid interventions

Таблица 3. Результаты госпитального периода наблюдения
Table 3. Results of the hospital follow-up period

Показатель / Parameter	Гибридные вмешательства / Hybrid interventions (n = 301)	
	n	%
Смерть / Death	0	0
ИМ / MI	7	2,3
ОНМК / Acute cerebral blood supply disorder	6	2
Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда / Unplanned repeated myocardial revascularization	2	0,7
Послеоперационная гематома / Postoperative hematoma	С ревизией / With revision – 5 Без ревизии / Without revision – 2	1,7 0,7

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения.*
Note: *MI – myocardial infarction.*

вмешательства, а также введением мер по борьбе с новой короновирусной инфекцией (выполнение экспресс-тестов при поступлении, выписка контактных пациентов, ограничение коечного фонда).

По исходному статусу группы пациентов в разные периоды становления технологии были сопоставимы (табл. 4).

При анализе групп по анатомо-ангиографическому и периоперационному статусу пациенты были сопоставимы. Интерес представляют данные госпитального периода наблюдения, которые подробно представлены в табл. 5.

Летальных исходов в обеих группах зарегистрировано не было. Наибольшее число ИМ было зарегистрировано в раннем периоде реализации гибридной технологии (3,08% против 1,8%). Причиной развития ИМ в одном случае стал тромбоз стента, во втором случае технические особенности ЧКВ (диссекция КА типа В), в двух других случаях видимой причины не выявлено. Во второй группе (поздний период реализации гибридной технологии) ИМ во всех случаях был диагностирован на основании изменений электрокардиографии и повышения уровня кардиоспецифических маркеров, клинически пациенты жалоб не предъявляли. В одном случае причиной стала значимая кровопотеря из послеоперационной раны после КЭЭ, во втором случае технические особенности ЧКВ (диссекция КА типа А, компрометация боковой ветви после имплантации стента), в третьем случае значимой причины выявлено не было.

Частота повторной незапланированной реваскуляризации миокарда в первой группе (ранний период) оказалась несколько выше (1,54% против 0%).

Таблица 4. Исходная характеристика пациентов в разные периоды становления
Table 4. Initial characteristics of patients at different stages of development

Показатель / Parameter	Гибридные вмешательства / Hybrid interventions				p
	Ранний период / Early period (2011–2017)		Поздний период / Late period (2018–2023)		
	n = 130	%	n = 171	%	
Пол / Gender М / M Ж / F	 85 45	 65,38 34,62	 123 48	 71,9 28,1	0,2246
Возраст, годы / Age, years	66 [60;73]	–	67 [60;71]	–	0,9195
Мультифокальный атеросклероз с поражением трех и более бассейнов / Multifocal atherosclerosis involving three or more pools	46	35,38	24	14	0,0002
Одностороннее поражение ВСА / Unilateral ICA stenosis	93	71,54	124	72,5	0,8526
Двустороннее поражение ВСА / Bilateral ICA stenosis	37	28,46	47	27,5	0,8526
Ранее КЭЭ / Prior CEE	6	4,62	7	4,1	0,8272
Ранее ЧКВ / Prior PCI	0	0	0	0	0
Ранее КШ / Prior CABG	22	16,92	28	16,4	0,9001
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	4	3,08	9	5,3	0,3572
Возраст, годы / Age, years	37	28,46	30	17,5	0,0244
ФК стенокардии / Stable angina class 1 2 3	 22 70 18	 16,92 53,85 13,85	 35 82 5	 20,5 48 2,9	 0,00015
АГ / AH	130	100	169	98,8	0,2186
ОНМК в анамнезе / Stroke in the anamnesis	62	47,69	90	52,6	0,3971
ТИА в анамнезе / TIA in the anamnesis	3	2,31	8	4,7	0,2793
ХБП / CKD	3	2,31	21	12,3	0,0018
ХОБЛ / COPD	4	3,08	8	4,7	0,4837
СД / DM	38	29,23	49	28,7	0,9139
ФВ ЛЖ / LV EF	62 [56;65]	–	64 [62;67]	–	0,1104
Syntax Score	8 [4;12]	–	8 [3;11]	–	0,3449

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ВСА – внутренняя сонная артерия; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*

Note: *AH – arterial hypertension; CABG – coronary bypass surgery; CEE – carotid endarterectomy; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; ICA – internal carotid artery; LV EF – left ventricular ejection fraction; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack.*

Однако по частоте развития ОНМК вторая группа (поздний период) лидировала (0% против 2,9%). В связи с этим и конечная комбинированная (MACE) точка во второй группе оказалась выше (3,08% против 4,7%). При более детальном анализе группы пациентов с госпитальными ОНМК было выявлено, что вся неврологическая симптоматика проявилась в раннем послеоперационном периоде (2–3 сутки) и сопровождалась развитием речевых нарушений или гемиплегией. Все пациенты были переведены на базу неврологического отделения для дальнейшего лечения.

Обсуждение

С учетом отсутствия общепринятых критериев, регламентирующих выбор тактики у пациентов со значимым поражением артерий головного мозга и миокарда, решение остается за мультидисциплинарной командой, учитывающей, как клинические рекомендации, так и индивидуальные характеристики пациентов [10]. Гибридный подход включает в себя наиболее современные и предпочтительные методы реваскуляризации головного мозга (КЭЭ) [11] и миокарда (ЧКВ) [12] согласно данным литературы. Представленное нами настоящее исследование выполнено на значительной выборке пациентов (301 случай), и дает основания признать удовлетворительными показатели эффективности и безопасности гибридного подхода, показывая многообещающие госпитальные результаты. Особенностью данного исследования является то, что в доступных источниках мировой литературе нам не удалось найти его аналогов. Существуют лишь единичные работы, включающие данную стратегию на малой выборке пациентов [13].

В раннее проведенном исследовании нами было показано, что гибридная реваскуляризация в объеме ЧКВ и КЭЭ обладает большей доступностью по сравнению с поэтапной стратегией лечения, обеспечивает 100% реализацию обоих этапов реваскуляризации (за исключением случаев технического неуспеха ЧКВ) и избавляет пациентов от ряда организационных сложностей и формальностей (повторный сбора документов и медицинских анализов для очередной госпитализации, оформление квоты, необходимости дополнительной госпитализации). Гибридная технология реваскуляризации миокарда и головного мозга исключает неявку пациентов на последующий этап лечения по субъективным и объективным причинам, и профилактирует развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий во время ожидания второго этапа лечения [1, 14]. А для тяжелых коморбидных или возрастных пациентов может быть безопасным и предпочтительным относительно малоинвазивным методом лечения [15].

Чернявский А.М. с коллегами в своем исследовании показали, что одномоментная реваскуляризация головного мозга и миокарда (стентирование ВСА и КШ) снижает число ишемических событий и летальность, как в госпитальном, так и в отдаленном периоде наблюдения [16], что соответствует и результатам представленного исследования с применением ЧКВ и КЭЭ.

При сравнении госпитальных результатов пациентов в разные периоды становления технологии летальные исходы не были зарегистрированы

Таблица 5. Сравнительные результаты госпитального периода наблюдения
Table 5. Comparative results of the hospital observation period

Показатель / Parameter	Гибридные вмешательства / Hybrid interventions				p
	Ранний период (2011–2017 г.) / Early period (2011–2017)		Поздний период (2018–2023 г.) / Late period (2018–2023)		
	n = 130	%	n = 171	%	
Смерть / Death	0	0	0	0	0
ИМ / MI	4	3,08	3	1,8	0,450
ОНМК / Acute cerebral blood supply disorder	0	0	5	2,9	0,050
Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда / Unplanned repeated myocardial revascularization	2	1,54	0	0	0,103
Послеоперационная гематома с ревизией доступа при КЭЭ / Postoperative hematoma with access revision during CEE	2	1,54	4	2,3	0,290
Комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК + повторная реваскуляризация) / Composite endpoint (death + MI + stroke + repeat revascularization)	4	3,08	8	4,7	0,565
Резидуальный Syntax Score / Residual Syntax Score	3,5 [0;7]	–	2 [0;8]	–	0,030

Примечания: *ИМ – инфаркт миокарда; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.*
Note: *CEE – carotid endarterectomy; MI – myocardial infarction.*

ни в одной из них. Однако в раннем периоде была выявлена большая частота ИМ (3,08% против 1,8%). Вероятнее всего, это связано с более тщательным отбором пациентов на ЧКВ в позднем периоде исследования. Об этом свидетельствует и невысокий показатель Syntax. Кроме того, выраженность клиники стенокардии в позднем периоде была меньше, что, вероятнее всего, является следствием применения поэтапного подхода к лечению пациентов с поражением коронарного и каротидного бассейна, но имеющих тяжелые формы и высокий функциональный класс стенокардии.

Начиная с конца 2017 г. все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг) накануне ЧКВ согласно клиническим рекомендациям [3]. Тогда как в раннем периоде становления гибридной технологии (с 2011 по 2017 гг.), опасаясь геморрагических осложнений во время или после выполнения КЭЭ, нагрузочную дозу клопидогрела пациент получал только в отделении реанимации после выполненной КЭЭ. Важно отметить, что проведенный анализ показал небольшую частоту кровотечений и гематом послеоперационного доступа (в группе раннего периода – 1,54%; в группе позднего периода – 2,3%; в общей выборке – 2,7%). Именно это стало важным аргументом к назначению нагрузочных доз антиагрегантов до выполнения ЧКВ и последующей КЭЭ.

В группе позднего периода реализации гибридной технологии лечения был отмечен определенный рост ОНМК в раннем послеоперационном периоде до 2,9%. Вероятно, это обусловлено более тяжелым исходным неврологическим статусом пациентов, подвергающимся гибридному способу реваскуляризации в позднем периоде становления технологии. Об этом свидетельствует более частая встречаемость резидуальных явлений ОНМК (53,2% против 47,7% в раннем периоде) и ТИА (4,7% против 2,3%, соответственно). Это отразилось и на показателе конечной комбинированной точки (MACE), которая была выше в группе позднего периода (4,7% против 3,08% в раннем периоде). Работа Эбзевой Л.Х. доказала, что даже в современной системе здравоохранения при совершенствовании оперативных методик и появлений новых способов защиты головного мозга, остается существенный риск развития периоперационного ОНМК [17], который чаще реализуется у пациентов с отягощенным фоном, включая наличие резидуальных явлений ОНМК и ТИА в анамнезе.

В ранее опубликованном исследовании мы сравнивали гибридную стратегию реваскуляризации с поэтапной. В исследование было включено 263 пациента. В госпитальном периоде летальных исходов ни в одной группе зарегистрировано не было, по числу кровотечений группы оказались сопоставимы. Однако группа гибридов на госпитальном этапе лидировала по количеству нефатальных ИМ (3,08% и 0% соответственно) а в отдаленном периоде превысила поэтапную стратегию почти на 7%. Вероятно, это было связано с отсутствием нагрузочной дозы антикоагулянтных препаратов на кануне выполнения ЧКВ, а также отбор пациентов с тяжелой морфологией поражения коронарного русла. Однако при анализе летальности в отдаленном периоде в группе поэтапной стратегии оказалась выше почти на 5% [1].

Заключение

Таким образом, гибридная реваскуляризация миокарда и головного мозга в объеме ЧКВ и КЭЭ является перспективным и безопасным методом лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом, характеризующаяся крайне низкой вероятностью госпитальной летальности, и удовлетворительными показателями рисков реализации других неблагоприятных кардиоваскулярных событий (ИМ и ОНМК). Реализация гибридной стратегии лечения нивелирует риски неявки пациентов на второй этап реваскуляризации по субъективным и объективным причинам, снижает вероятность развития сердечно-сосудистой катастрофы в процессе ожидания второго этапа лечения. Тринадцатилетняя динамика реализации данной технологии в одном центре демонстрирует стабильные устойчивые и обнадеживающие госпитальные результаты и риски осложнений, зависящие от исходных характеристик пациентов.

Конфликт интересов

А.И. Данилович заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках фундаментального научного исследования «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения на основе комплексного изучения фундаментальных механизмов, клинических, эпидемиологических и организационных аспектов коморбидности, обеспечивающих медико-социальную эффективность лечебно-профилактических программ в условиях промышленного региона Сибири» №0419-2022-002.

Информация об авторах

Данилович Арина Игоревна, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук заведующий отделением нейрохирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Author Information Form

Danilovich Arina I., PhD, Doctor for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

Mironov Andrey V., PhD, Head of the Neurosurgery Department, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Tarasov Roman S., PhD, MD, Associate Professor, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Вклад авторов в статью

ДАИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТРС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

DAI – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TRS – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.И. Данилович, Р.С. Тарасов. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (1): 42–51. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51

2. Данилович А.И., Тарасов Р.С. Реваскуляризация головного мозга и миокарда при мультифокальном атеросклерозе: современный взгляд на проблему. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019; 23(4):26–36. doi:10.21688/1681-3472-2019-4-26-36

3. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.–J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson et al. // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 87–165.

4. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В. Возрастные особенности коморбидной патологии у пациентов, подвергающихся плановому коронарному шунтированию. Клиническая практика. 2017;(3):54–60.

5. Мовсесянц М.Ю., Вицукаев В.В., Бобков Ю.А., Завгородний В.Н., Трунин И.В., Юсупов А.И., Скруберт В.С., Водянов И.С., Макальский П.Д. Двухэтапная гибридная реваскуляризация миокарда. Эндоваскулярная хирургия. 2017;4(2):146–150.

6. Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В., Яровая Е. Б., Бойцов С. А., Мазаев В. П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;(6):24–29.

7. Сумин А.Н., Корок Е.В., Гайфулин Р.А., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Непосредственные результаты коронарного шунтирования у больных с мультифокальным атеросклерозом: гендерные особенности. Кардиология. 2016;56(8):33–39.

8. Печенкин А.А., Лызиков А.А. Каротидная эндартерэктомия: исходы и перспективы. Новости хирургии. 2014;22(2):231–8. doi:10.18484/2305-0047.2014.2.231

9. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientiö c Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816. PMID: 28886620. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

10. Гибридная реваскуляризация как метод хирургического лечения ишемической болезни сердца при многососудистом поражении коронарного русла / К. Л. Козлов, А. Н. Шишкевич, В. Н. Кравчук и др. // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2015;3:11–14.

11. Стафеева, И. В. Каротидная эндартерэктомия в остром периоде ишемического инсульта: клинические и нейрофизиологические критерии эффективности: метод. рекомендации / И. В. Стафеева, И. А. Вознюк, И. П. Дуданов; Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб., 2017:39 с.

12. Успешное поэтапное стентирование сосудов разных бассейнов сердечно-сосудистой системы у пациентки с мультифокальным атеросклерозом и высоким риском коронарного шунтирование (клинический пример) / Д. Г. Иоселиани, Т. И. Янушевская, А. С. Галактионова и др. // Международный журн. интервенционной кардиоангиологии. 2013;33:48–55.

13. Бочаров, А. В. Применение очень длинных стентов (60 мм) и двух последовательных частично перекрывающих стентов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением: сравнительный анализ результатов на основе двухлетних наблюдений / А. В. Бочаров, Л. В. Попов // Эндоваскулярная хирургия. 2019;3:214–219.

14. Тарасов Р.С., Данилович А.И. Факторы, влияющие на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3312. doi:10.15829/1728-8800-2023-3312. EDN LRCDZF

15. Значение и роль рентгенэндоваскулярных методов в диагностике и лечении генерализованного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста / Г. Г. Хубулава, К. Л. Козлов, Е. В. Седова и др. // Клиническая геронтология. 2014;5–6:35–40.

16. Чернявский А. М., Чернявский М. А., Виноградова Т. Е., Едемский А. Г. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;17(1):45–53. doi: 10.21688/1681-3472-2013-1-45-53

17. Эбзеева Л. Х., Шихмурадов М. Ш. Инсульт после каротидной эндартерэктомии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022;3(2):24–29. doi: 10.48612/agmu/2022.3.2.24.29.

REFERENCES

1. Danilovich AI, Tarasov RS. Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(1):42-51. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51

2. Danilovich A.I., Tarasov R.S. Revascularization of the brain and myocardium in multifocal atherosclerosis: a modern view of the problem. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2019; 23(4):26–36. (In Russ.) doi:10.21688/1681-3472-2019-4-26-36

3. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.–J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson et al. // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 87–165.

4. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V. Age-related features of comorbid pathology in patients undergoing elective coronary bypass surgery. Clinical practice. 2017;(3):54–60. (In Russ.)

5. Movsesyants M.Yu., Vitsukaev V.V., Bobkov Yu.A., Zavgorodny V.N., Trunin I.V., Yusupov A.I., Scrubert V.S., Vodyanov I.S., Makalsky P.D. Two-stage hybrid myocardial revascularization. Endovascular surgery. 2017;4(2):146–150. (In Russ.)

6. Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Perova N. V., Yarovaya E. B., Boitsov S. A., Mazaev V. P. The choice of a method for quantifying coronary artery damage based on a comparative analysis of angiographic scales. Russian Journal of Cardiology. 2014;(6):24–29. (In Russ.)

7. Sumin A.N., Korok E.V., Gaifulin R.A., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Immediate results of coronary bypass surgery in patients with multifocal atherosclerosis: gender characteristics. Cardiology. 2016;56(8):33–39. (In Russ.)

8. Pechenkin A.A., Lyzikov A.A. Carotid endarterectomy: outcomes and prospects. Surgery news. 2014;22(2):231–8. (In Russ.) doi:10.18484/2305-0047.2014.2.231

9. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientiö c Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816. PMID: 28886620. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

10. Hybrid revascularization as a method of surgical treatment of coronary artery disease with multivessel damage of the coronary bed / K. L. Kozlov, A. N. Shishkevich, V. N. Kravchuk et al. // Vestn. surgery named after I.I. Grekov. 2015;3:11–14. (In Russ.)

11. Stafeeva, I. V. Carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke: clinical and neurophysiological criteria of effectiveness: method. recommendations / I. V. Stafeeva, I. A. Voznyuk, I. P. Dudanov; St. Petersburg Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze. – St. Petersburg, 2017:39 p. (In Russ.)

12. Successful step-by-step stenting of vessels of different basins of the cardiovascular system in a patient with multifocal atherosclerosis and high risk of coronary bypass surgery (clinical example) / D. G. Ioseliani, T. I. Yanushevskaya, A. S. Galaktionova et al. // International Journal. interventional cardioangiology. 2013;33:48–55. (In Russ.)

13. Bocharov, A. V. Use of very long stents (60 mm) and two sequential partially overlapping stents in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation and multivessel disease: comparative analysis of results based on two-year observations / A. V. Bocharov, L. V. Popov // Endovascular surgery. 2019; 3: 214–219. (In Russ.)

14. Tarasov R.S., Danilovich A.I. Factors influencing the availability of cerebral and myocardial revascularization. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(1):3312. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2023-3312. EDN LRCDZF

15. The importance and role of X-ray endovascular methods in the diagnosis and treatment of generalized atherosclerosis in elderly and senile patients / G. G. Khubulava, K. L. Kozlov, E. V. Sedova et al. // Clinical Gerontology. 2014; 5–6: 35–40. (In Russ.)

16. Chernyavsky A. M., Chernyavsky M. A., Vinogradova T. E., Edemsky A. G. Hybrid technologies in surgical treatment of combined atherosclerotic lesions of the coronary and carotid arteries. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2013;17(1):45–53. (In Russ.) doi: 10.21688/1681-3472-2013-1-45-53

17. Ebzeeva L.Kh., Shikhmuradov M.Sh. Stroke after carotid endarterectomy // Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy. 2022;3(2):24–29. (In Russ.) doi: 10.48612/agmu/2022.3.2.24.29.

Для цитирования: *Данилович А.И., Миронов А.В., Тарасов Р.С. Гибридная реваскуляризация посредством каротидной эндартерэктомии и чрескожного коронарного вмешательства: тринадцатилетний путь становления технологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 94-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-94-103*

To cite: *Danilovich A.I., Mironov A.V., Tarasov R.S. Hybrid revascularization by means of carotid endarterectomy and percutaneous coronary intervention: thirteen-year path of technology development. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 94-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-94-103*

УДК 616.126.4
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-104-114

ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ НАТИВНЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА, ЭКСПЛАНТИРОВАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Синицкая[1], Е.А. Репкин[2], М.В. Хуторная[1], О.Н. Хрячкова[1], А.О. Поддубняк[1], А.А. Клюева[1], М.А. Асанов[1], А.Н. Стасев[1], А.В. Сотников[1], М.Ю. Синицкий[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Основные положения

• В нативных клапанах сердца, эксплантированных у пациентов с ревматической болезнью сердца, идентифицирован 81 уникальный белок.

• Идентифицированные уникальные белки участвуют в организации внеклеточного матрикса и коллагеновых фибрилл, адгезии клеток, регуляции дифференцировки остеобластов, миграции клеток и пролиферации эндотелиальных клеток.

• При сравнении с нативными клапанами сердца, пораженными кальцинирующим аортальным стенозом, в нативных клапанах сердца, эксплантированных у пациентов с ревматической болезнью сердца, выявлено 24 гиперэкспрессированных и 9 гипоэкспрессированных белков.

Цель	Определить ключевые белки и сигнальные пути, вовлеченные в патогенезе ревматической болезни сердца (РБС).
Материалы и методы	С помощью безметочного протеомного профилирования посредством высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией проведено протеомное профилирование фрагментов створок нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с РБС (n = 3). В качестве группы сравнения использованы фрагменты створок нативных клапанов сердца, пораженные кальцинирующим аортальным стенозом (КАС) (n = 5).
Результаты	В тканях нативных клапанов сердца пациентов с РБС выявлен 81 уникальный белок, участвующий в организации внеклеточного матрикса и коллагеновых фибрилл, адгезии клеток, регуляции дифференцировки остеобластов, миграции клеток и пролиферации эндотелиальных клеток. Кроме того, при сравнении с нативными клапанами сердца, пораженными КАС, в нативных клапанах сердца, эксплантированных у пациентов с РБС, выявлено 33 дифференциально-экспрессированных белка, 24 из которых были гиперэкспрессированны, а 9 – гипоэкспрессированны.
Заключение	В результате проведенного протеомного профилирования нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с РБС, выявлены уникальные и дифференциально-экспрессируемые относительно клапанов сердца, пораженных КАС, белки и сигнальные пути, вовлеченные в развитие данного патологического состояния. Полученные пилотные данные вносят вклад в понимание фундаментальных механизмов, лежащих в основе патогенеза РБС, а также могут быть использованы для поиска таргетных молекулярных мишеней для коррекции данной патологии.

Ключевые слова Ревматическая болезнь сердца • Кальцинирующий аортальный стеноз • Масс-спектрометрия • Дифференциально-экспрессированные белки

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Максим Юрьевич Синицкий, max-sinitsky@rambler.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Maxim Yu. Sinitsky, max-sinitsky@rambler.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

PROTEOMIC PROFILING OF NATIVE HEART VALVES EXPLANTED IN RHEUMATIC HEART DISEASE PATIENTS

A.V. Sinitskaya[1], E.A. Repkin[2], M.V. Khutornaya[1], O.N. Khryachkova[1], A.O. Poddubnyak[1], A.A. Klyueva[1], M.A. Asanov[1], A.N. Stasev[1], A.V. Sotnikov[1], M.Yu. Sinitskiy[1]

[1]Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State University", 7/9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• 81 unique proteins were identified in the native heart valves affected by rheumatic heart disease.

• The identified unique proteins are involved in the organization of extracellular matrix and collagen fibrils, cell adhesion, the regulation of osteoblast differentiation, cell migration, and endothelial cell proliferation.

• When compared with native heart valves affected by calcific aortic valve disease, 24 upregulated and 9 downregulated proteins were identified in native heart valves explanted from patients with rheumatic heart disease.

Aim	To identify key proteins and signaling pathways involved in the pathogenesis of rheumatic heart disease (RHD).
Methods	Using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, we performed label-free proteomic profiling of native heart valves explanted from RHD patients (n = 3). Native heart valves affected by calcific aortic valve disease (CAVD) (n = 5) were used as a comparison group.
Results	81 unique proteins involved in the organization of extracellular matrix and collagen fibrils, cell adhesion, the regulation of osteoblast differentiation, cell migration, and endothelial cell proliferation were identified in native heart valves obtained from RHD patients. Furthermore, when compared with native heart valves affected by CAVD, 33 differentially expressed proteins were identified in native heart valves affected by RHD (24 upregulated and 9 downregulated).
Conclusion	Proteomic profiling of native heart valves explanted from RHD patients revealed unique and differentially expressed proteins and signaling pathways involved in the development of this pathological condition relative to heart valves affected by CAVD. The obtained pilot data contribute to our understanding of the fundamental mechanisms underlying the RHD pathogenesis and can also be used to search for targeted molecular therapies for the correction of this pathology.
Keywords	Rheumatic heart disease • Calcific aortic valve disease • Mass spectrometry • Differentially expressed proteins

***Received:** 07.10.2025; **received in revised form:** 22.10.2025; **accepted:** 02.11.2025*

Список сокращений

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
КАС – кальцинирующий аортальный стеноз
МК – митральный клапан
РБС – ревматическая болезнь сердца

Введение

Ревматический митральный стеноз – патологическое состояние, развивающееся на фоне ревматической болезни сердца (РБС) и характеризующееся воспалительными изменениями в структуре клапана сердца вследствие аномального иммунного ответа на Streptococcus pyogenes [1]. Эпидемиологические исследования демонстрируют снижение уровня заболеваемости РБС в развитых странах, однако, несмотря на это, в России в 2023 г. проведено 2 402 операции в условиях искусственного кровообращения по коррекции данной патологии [2]. Наиболее распространенным следствием РБС, особенно на ранней стадии, является регургитации митрального клапана сердца (МК), которая обычно связана с дисфункцией створчатого аппарата; впоследствии

морфологические изменения МК (утолщение края створки, сращение комиссур, укорочение или сращение сухожильных хорд) приводят к развитию стеноза МК, требующего кардиохирургической коррекции [3]. Повреждение МК инициируется аутоиммунными механизмами: антитела к антигенам Streptococcus pyogenes (GAS), перекрёстно реагируя с аутоантигенами клапанного эндотелия и его базальной мембраны (включая ламинин), приводят к активации эндотелия и повышению экспрессии VCAM-1 и ICAM-1, что способствует трансэндотелиальной миграции иммунных клеток и последующему локальному воспалению [4–6].

Современные методы молекулярно-генетических исследований, в частности изучение дифференциально-экспрессируемых белков, может помочь в понимании патофизиологических механизмов, вовлеченных в развитие РБС на разных стадиях его прогрессирования. Имеющиеся литературные данные демонстрируют, что у пациентов со стенозом МК, развившегося на фоне РБС, гиперэкспрессированными являются белки витронектин, альфа-1-антихимотрипсин, серотрансферрин и комплемент C4A, что было подтверждено методом иммуноферментного анализа [7, 8]. Вместе с тем, на сегодняшний день знания о сигнальных путях и ключевых молекулах, секретируемых в ответ на ревматическое поражение сердца, крайне ограничены, в связи с чем и была сформулирована цель настоящего исследования, которая заключалась в определении ключевые белков и сигнальных путей, задействованных в патогенезе РБС.

Материалы и методы

В качестве материала для исследования использованы створки нативных МК сердца, иссеченных во время кардиохирургического вмешательства у пациентов с ревматическим митральным стенозом, развившимся на фоне РБС (n = 3) и кальцинирующим аортальным стенозом (КАС) (n = 5), медиана возраста которых составила 57 и 68 лет, соответственно, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (г. Кемерово) (протокол № 1 от 26.01.2016), и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Все обследованные пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Резецированную створку клапана сердца помещали в физиологический раствор (0,9% NaCl) и транспортировали в лабораторию для дальнейших исследований. Для выделения белка использовали 50 мг ткани, помещенной в 500 мкл буфера T-PER (Thermo Fisher Scientific, США) с ингибиторами фосфотаз и протеаз Halt (Thermo Fisher Scientific, США) в соотношении 1:100 и гомогенизированной в пробирках с лизирующим матриксом D (MP Biomedicals, США) на приборе FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, США). После гомогенизации образцы центрифугировали на 14 000 g при 4 ºС в течение 10 минут на микроцентрифуге 20R (Beckman Coulter, США). Полученный надосадок повторно центрифугировали на 200 000 g при 4 ºС в течение 30 минут для удаления клеточного дебриса на ультрацентрифуге Optima MAX-XP (Beckman Coulter, США). Концентрацию полученного белка измеряли с использованием коммерческого набора BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristic of patients recruited to the study

Случай / Case	Возраст / Age	Пол / Gender	Дислипидемия / Dyslipidemia	Ожирение / Obesity	Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	Хроническая сердечная недостаточность (NYHA класс) / Chronic heart failure (NYHA class)
Фрагменты створок нативных клапанов сердца с кальцинирующим аортальным стенозом / Native heart valves affected by calcific aortic valve disease								
1	66	м / m	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	II
2	68	ж / f	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	III
3	72	ж / f	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	II
4	68	ж / f	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	III
5	66	м / m	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	III
Фрагменты створок нативных клапанов сердца с ревматической болезнью сердца / Native heart valves affected by rheumatic heart disease								
1	59	м / m	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	II
2	53	м / m	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	II
3	57	ж / f	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	II

на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя набора.

Осаждение белка проводили путем удаления буфера T-PER с помощью инкубации образцов в присутствии четырех объемов ацетона (Sigma-Aldrich, США) в течение 1 часа при –20 ºС с последующим центрифугированием образцов на 13 000 g при 4 ºС в течение 15 минут. Далее удаляли надосадочную жидкость и ресуспендировали осадок в 250 мкл ледяного ацетона (Sigma-Aldrich, США) на протяжении 15 минут при –20 ºС с последующим центрифугированием образцов на 13 000 g при 4 ºС в течение 15 минут. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость и высушивали осадок в течение 10 минут, после чего растворяли его в ресуспедирующем растворе, который содержал смесь 8М мочевины (Sigma-Aldrich, США) и 0,05М аммоний-бикарбонатного буфера (Sigma-Aldrich, США), инкубировали в течение 20 минут на льду, после чего образцы обрабатывали ультразвуком в ледяной ванне в течении 15 минут и инкубировали еще 10 минут на льду с периодическим перемешиванием. Количество белка оценивали на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора QuDye Protein Quantification Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Далее к 15 мкг белка добавляли 1/10 объема десятикратного раствора для восстановления (0,05М дитиотреитол (Sigma-Aldrich, США), 8М мочевина/ 0,05 М аммоний-бикарбонатный буфер) и инкубировали при температуре 37 ºС в течении 1 часа. После чего добавляли 1/10 объема 0,15М йодацетамида (Sigma-Aldrich, США) и инкубировали образцы еще 30 минут в темноте при комнатной температуре. Далее к образцам добавляли 7 объемов 0,05М аммоний-бикарбонатного буфера (Sigma-Aldrich, США) и 300 нг трипсина (Promega, США) и инкубировали 16 часов (в течении ночи) при температуре 37 ºС.

По завершении трипсинолиза пробы инкубировали 40 минут при температуре –80 ºС и проводили обессаливание с использованием колонок Pierce C18 Spin Tips (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Далее надосадок переносили в чистые пробирки и высушивали в вакуумном концентраторе при температуре 30 °С (CentriVap, Labconco) в течении ночи. Высушенные образцы растворяли в воде для хроматографии (1153334000, Sigma-Aldrich) с 0,1% муравьиной кислотой (33 015, Sigma-Aldrich). Растворенные пептиды анализировали при помощи безметочного протеомного профилирования посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) на масс-спектрометре TimsToF Pro (Bruker, США). Каждый образец анализировали в четырех технических повторах. Ввод образца проводили из расчёта 500 нг пептидов на один анализ. В качестве подвижной фазы А использовалась вода с 0,1% муравьиной кислотой, а в качестве подвижной фазы В – ацетонитрил с 0,1% муравьиной кисло-

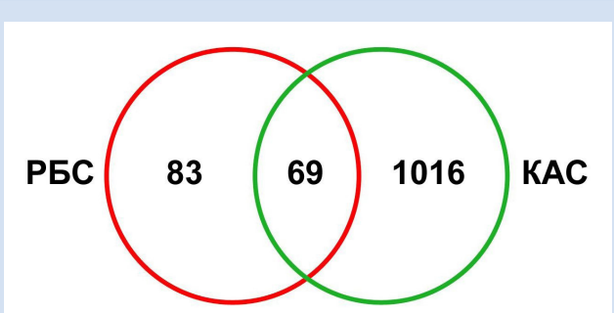


Рисунок 1. Диаграмма Венна, иллюстрирующая количество уникальных и общих белков, идентифицированных в клапанах, пораженных ревматической болезнью сердца (РБС) и кальцинирующим аортальным стенозом (КАС)

Figure 1. Venn diagram illustrating the number of unique and common proteins identified in native heart valves affected by rheumatic heart disease (RHD) and calcific aortic valve disease (CAVD)

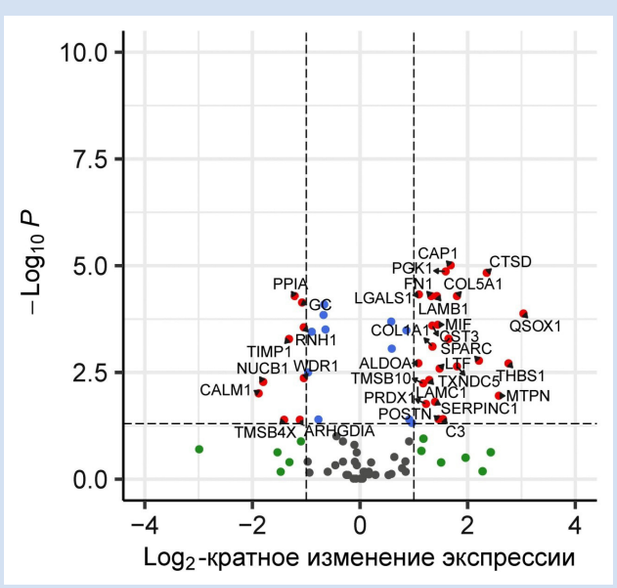


Рисунок 2. Распределение белков, идентифицированных в образцах нативных клапанов сердца, пораженных ревматической болезнью сердца (РБС) относительно клапанов, пораженных кальцинирующим аортальным стенозом (КАС). Серые точки – белки с log2-кратным изменением экспрессии < 1 и скорректированным с помощью поправки FDR значением p > 0,05; зеленые точки – белки с log2-кратным изменением экспрессии > 1 и скорректированным с помощью поправки FDR значением p > 0,05; синие точки – белки с log2-кратным изменением экспрессии < 1 и скорректированным с помощью поправки FDR значением p < 0,05; красные точки – белки с log2-кратным изменением экспрессии > 1 и скорректированным с помощью поправки FDR значением p < 0,05

Figure 2. Distribution of proteins identified in native heart valves affected by rheumatic heart disease (RHD) relative to valves affected by calcific aortic valve disease (CAVD). Gray dots represent proteins with log2-fold expression change < 1 and FDR-adjusted p > 0,05; green dots represent proteins with log2-fold expression change > 1 and FDR-adjusted p > 0,05; blue dots represent proteins with log2-fold expression change < 1 and FDR-adjusted p < 0,05; red dots represent proteins with log2-fold expression change > 1 and FDR-adjusted p < 0,05

той. Хроматографическое разделение проводили с помощью хроматографа nanoElute (Bruker, США) с сепарационной колонкой Aurora Ultimate 25 см (фаза C18, длина 250 мм, диаметр 0,75 мм, размер частиц неподвижной фазы 1,7 мкм, диаметр пор частиц неподвижной фазы 120 А) (IonOpticks, США) при температуре 60 ºС и скорости потока 300 нл/мин в линейном повышающемся градиенте фазы B (от 2% до 18% в течение 44 минут, от 18% до 25% в течение 11 минут, от 25% до 37% в течение 5 минут и от 37% до 85% в течение 2 минут с последующей отмывкой 85% фазой B в течение 15 минут). Ионизация электрораспылением проведена при следующих параметрах: давление распылителя 0,4 бар, напряжение капилляра 4 500 В и температура источника ионизации 180 ºС, поток азота 3 л/мин. Тандемная масс-спектрометрия выполнена в DDA-PASEF-режиме, с детекцией положительных ионов, со временем PASEF-цикла 1,1 секунды. Молекулы с ионной подвижностью от 0,60 до 1,60 1/K0 аккумулировали в ячейке измерения ионной подвижности, после чего поочерёдно передавали в квадруполь-времяпролётный масс-спектрометр, где проходила фрагментация наиболее обильных ионов в режиме автоматической тандемной масс-спектрометрии. Для фрагментации использовали ионы не менее чем с двумя зарядами в диапазоне m/z от 100 до 1 700. Идентификацию белков осуществляли с использованием программного обеспечения Peaks Xpro v.10.6 (Bioinformatics Solutions, Канада). Достоверными считали идентификации белков с FDR менее 1% и наличием как минимум двух уникальных пептидов. Карбамидометилирование цистеина принимали за фиксированную модификацию; окисление метионина, N-концевое ацетилирование, дезамидирование аспарагина и глутамина были определены как вариабельные модификации. Для анализа использовали базу данных белков человека SwissProt (дата загрузки 19.01.2024) и базу данных распространенных белковых контаминаций cRAP (дата загрузки 04.03.2019). Исходные файлы по результатам ВЭЖХ-МС/МС, а также результаты биоинформатического анализа данных в программе PEAKS Xpro размещены в базе данных MassIVE (https://massive.ucsd.edu; идентификатор MSV000099065, https://doi.org/10.25345/C54X54V95). На основе информации о площади пиков с XIC-хроматограмм, полученных по результатам масс-спектрометрии образцов, проводили количественный анализ данных в программной среде R v.4.1.2. Белки с более чем 1/3 пропущенными значениями были исключены из анализа. Анализ дифференциальной экспрессии проводили с использованием пакета «limma» (v.3.50.3). Для визуализации данных использовались пакеты «ggplot2» (v.3.4.4) и «EnhancedVolcano» (v.1.12.0). Анализ обогащения путей дифференциально-экспрессируемых белков проводился с использованием анализа генной онтологии (https://geneontology.org/, по состоянию на 29 апреля 2025 г.) и базы данных Reactome (https://reactome.org/, по состоянию на 29 апреля 2025 г.).

Результаты

В результате проведенного протеомного профи-

Таблица 2. Белки, идентифицированные в исследуемых нативных клапанах сердца
Table 2. Proteins identified in the studied native heart valves

Уникальные белки для нативных клапанов сердца, пораженных ревматической болезнью сердца / Unique proteins identified in native heart valves affected by rheumatic heart disease
HNRNPA1L3, A2ML1, CCN1, NRP1, ANGPT2, NUAK1, PLOD3, SRPX2, ICOSLG, GGCT, CLSTN1, PRSS23, PLAT, LDLR, IGHG1, ALB, AFP, TF, MMP1, IGF1, APP, RPLP1, COL5A2, MMP10, CXCL8, BMP2, BMP1, ICAM2, ENO3, PAM, BMP6, LOX, AXL, CASP14, CDH5, TIE1, GARS1, ECE1, CRK, PGF, ACTB, ACTG1, ACTC1, TUBA1B, TUBB4B, JAG1, ADAM17, SRPX, EFNB1, RBM3, PSG4, TEK, PCDH1, LMAN2, ADAM9, ADAM15, DAG1, FLNC, PTPRK, ATP6AP1, CCL14, QPCT, TUBA3E, KRT77, GALNT6, CANT1, ROBO4, FAM3C, NRCAM, LRRC59, HHIP, GDF15, SDF4, ULBP2, TWSG1, PCDH12, CD93, CYTL1, CRIM1, ADAMTS1, LOXL2
Общие белки для нативных клапанов сердца, пораженных ревматической болезнью сердца и кальцинирующим аортальным стенозом / Common proteins identified in native heart valves affected by rheumatic heart disease and calcific aortic valve disease
QSOX1, WDR1, PNP, PGK1, SERPINC1, A2M, C3, TIMP1, CST3, COL1A1, FN1, GC, LTF, ALDOA, GAPDH, HLA-A, HSPB1, GSN, ENO1, CTSD, PSAP, PFN1, CTSB, LAMB1, THBS1, COL4A2, CFH, VIM, GSTP1, LGALS1, SPARC, UCHL1, CALM1, TXN, LAMC1, HSPA8, COL6A1, RNH1, MIF, ITIH2, COL5A1, FLNA, IGFBP4, CFL1, PEBP1, TAGLN2, MCAM, ARHGDIA, CAPZA1, CDH13, MTPN, TPI1, MYL6, TMSB4X, PPIA, YWHAZ, TMSB10, TPM4, HBA2, HSPG2, CAP1, NUCB1, PRDX1, LGALS3BP, EFEMP1, POSTN, IGFBP7, TXNDC5, PROCR
Гиперэкспрессированные белки (кратность изменения экспрессии logFC) / Upregulated proteins (log2-fold expression change)
MTPN (2,58), CTSD (2,31), TXNDC5 (1,83), CAP1 (1,69), PGK1 (1,60), CAPZA1 (1,55), TMSB10 (1,32), PRDX1 (1,30), LGALS1 (1,13), ALDOA (1,06), LTF (1,44), MIF (1,42), CST3 (1,30), SERPINC1 (1,26), QSOX1 (3,03), THBS1 (2,75), SPARC (2,20), COL5A1 (1,80), C3 (1,54), POSTN (1,45), LAMB1 (1,42), COL1A1 (1,34), FN1 (1,32), LAMC1 (1,28)
Гипоэкспрессированные белки (кратность изменения экспрессии logFC) / Downregulated proteins (log2-fold expression change)
ARHGDIA (–1,16), CALM1 (–1,88), GC (–1,07), NUCB1 (–1,78), PPIA (–1,21), RNH1 (–1,04), TIMP1 (–1,26), TMSB4X (–1,41), WDR1 (–1,04)

лирования методом ВЭЖХ-МС в образцах нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с РБС, выявлен 81 уникальный белок. Анализ обогащения по базе данных Gene Ontology и Reactome показал, что выявленные уникальные белки участвуют в организации внеклеточного матрикса (p = 1,83e-06), адгезии клеток (p = 3,50e-10), регуляции дифференцировки остеобластов (p = 1,93e-05), положительной регуляции миграции клеток (p = 2,73e-07), регуляции пролиферации эндотелиальных клеток (p = 0,00037) и организации коллагеновых фибрилл (p = 0,00088). Кроме того, для фрагментов нативных створок клапанов сердца, пораженных РБС и КАС, установлено 69 общих белков (рис. 1), которые задействованы, главным образом, в процессах регуляции активации комплемента (p = 0,0106), регуляции процесса апоптоза (p = 0,00079) и регуляции продукции цитокинов (p = 0,0073).

Также в образцах изученных клапанов, пораженных РБС, выявлено 33 дифференциально-экспрессированных относительно клапанов с КАС, белка (рис. 2), 24 из которых были гиперэкспрессированны, а 9 – гипоэкспрессированны (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на снижение показателей заболеваемости РБС, патофизиологические механизмы данного патологического состояния, в частности трансляционные и метаболические процессы, не до конца изучены [6]. Современные молекулярные методы, включающие исследование транскриптома, протеома и метаболома, позволяют комплексно изучать патогенез различных заболеваний для выявления возможных лекарственных мишеней, а также для подтверждения их терапевтического потенциала и эффективности [9]. Предыдущие исследования протеомного профиля фрагментов нативных клапанов сердца, пораженных РБС, позволили выявить ряд белков, вовлеченных в развитие данной патологии, а именно: виментин, люмикан, актин, ASAP-2, COMP, PDIA3, HSPA5, проларгин, бигликан, ряд коллагенов (III, IV и IV типов), хлоридных каналов и альфа-актининов [10–12]. Проведенное нами протеомное профилирование тканей нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов со стенозом МК, развившимся на фоне РБС, позволило существенно расширить этот список и идентифицировать новые, ранее не описанные белки, вовлеченные в патогенез данного патологического состояния. Так, в клапанах пациентов с РБС был выявлен 81 уникальный белок, характерный только для данной группы пациентов, а также ряд дифференциально-экспрессированных белков по сравнению с нативными клапанами сердца, пораженными КАС, из которых наиболее гиперэкспрессированными (кратность изменения экспрессии больше 2) оказались белки QSOX1, MTPN, THBS1, CTSD и SPARC.

QSOX1 (квиесцин сульфгидрил-оксидаза 1) – белок, катализирующий образование дисульфидных связей и поддерживающий сборку внеклеточного матрикса в культурах фибробластах [13]. В некоторых источниках данный белок описан как маркер острой сердечной недостаточности, а также в качестве предиктора дисфункции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда [14]. Кроме того, в одном из недавних исследований, посвященном изучению протеомного профиля плазмы крови пациентов с РБС, также выявлено увеличение экспрессии белка QSOX1 в данной группе по сравнению с контролем [15]. Было показано, что QSOX1 оказывает кардиопротекторный эффект в ответ на острый стресс за счет своей способности контролировать фолдинг белка в эндоплазматическом ретикулуме. В исследованиях на моделях мелких лабораторных животных показано, что нокаут гена QSOX1 у мышей провоцировал воспалительный процесс в тканях миокарда и способствовал развитию скрытой дилатационной кардиомиопатии [16]. В нашем исследовании отмечено увеличение уровня QSOX1 в тканях нативных клапанов сердца с РБС по сравнению с КАС практически в 6 раз, что, вероятно, может объясняться проявлением его кардиопротекторных свойств в ответ на развитие острого воспаления, лежащего в основе РБС.

Еще один белок, экспрессия которого увеличена в 4 раза в клапанах, полученных от пациентов с РБС – THBS1 (тромбоспондин-1). Эксперименты на животных моделях показали, что активация THBS1 приводит к нарушению актинового цитоскелета и эластина. Кроме того, отмечена роль данного белка в апоптозе гладкомышечных клеток, а также активации макрофагов [17]. Обсуждается роль THBS1 в развитии воспаления за счет регуляции пути NF-κB; также он способен ингибировать провоспалительные цитокины и снижать окислительный стресс при повреждении миокарда, что показано в экспериментах in vitro [18]. Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании повышение экспрессии данного белка в тканях нативных клапанов сердца у пациентов с РБС может носить компенсаторный характер в ответ на развитие воспалительного процесса в пораженной ткани. Вместе с тем необходимо отметить, что данных о связи данного белка или кодирующего его гена с пороками клапанного аппарата сердца на сегодняшний день в литературе не представлено.

SPARC – профибротический белок, известный как остеонектин и выполняющий плейотропные функции, такие как организация внеклеточного матрикса и регуляция ряда внутриклеточных сигнальных путей. Кроме того, имеются данные о роли данного белка в связывании структурных и растворимых белков внеклеточного матрикса, таких как коллагены [19], фрагменты фибриноге-

на, тромбоспондин-1, и др. зависимым от ионов кальция образом. В ряде исследований отмечен высокий уровень экспрессии данного белка при атеросклеротических поражениях [20]. Показано, что секреция SPARC увеличивается при повреждении миокарда, а также в очагах ремоделирования (гипертрофия, фиброз) [19]. Известно, что структурное ремоделирование внеклеточного матрикса является одним из механизмов, лежащих в основе патогенеза РБС. Фиброз, возникающий в результате обширного отложения коллагена, вызванного механической перегрузкой в сочетании с действием других профибротических факторов и повреждением тканей, является отличительным признаком структурного ремоделирования, являющегося следствием хронического воспалительного ревматического процесса в клапанном аппарате [21]. Таким образом, полученные нами данные позволяют предположить, что белок SPARC играет одну из ключевых ролей в патогенезе РБС за счет участия в процессе ремоделирования.

CTSD (катепсин D) относится к семейству катепсинов, являющихся основными лизосомальными гидролазами, активность которых влияет на патологические процессы атерогенеза, такие как воспаление, обмен липидов, а также аутофагия [22]. Клинические исследования демонстрируют значимую роль белка CTSD в регуляции артериальной жесткости и в целом в атерогенезе [23]. Вместе с тем показано, что данный белок высоко экспрессирован в кальцинированных клапанах, по сравнению с некальцинированными, и, кроме того, способствует апоптозу макрофагов посредством активации каспазы-3 [24]. Катепсин D также играет ключевую роль в опосредованной главным комплексом гистосовместимости II класса презентации антигена CD4+ клеткам, ответственным за инициацию антигенспецифического иммунного ответа [25]. В случае РБС, именно активация CD4+ клеток антигенами Streptococcus pyogenes лежит в основе патогенеза данного заболевания [26], что объясняет полученные нами результаты о повышенной экспрессии катепсина D в тканях нативных клапанов сердца, пораженных РБС.

Стоит отметить, что, не смотря на выявленную в нашем исследовании повышенную экспрессию белка MTPN (миотрофин) в нативных клапанах, пораженных РБС, в настоящее время нет литературных данных, свидетельствующих о связи экспрессии данного белка в клапанах сердца с развитием приобретенных пороков клапанного аппарата. Мы можем предположить, что миотрофин участвует в формировании воспалительного ответа в тканях нативных клапанов сердца посредством регуляции пути NF-kB [27], активация которого является одним из звеньев патогенеза РБС [28].

Анализ уникальных и дифференциально-экспрессированных белков, выявленных в образцах нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с РБС, показал, что большинство из идентифицированных нами молекул ранее не были описаны в контексте их роли в патогенезе данного заболевания, за исключением белков из семейства коллагенов. Так, полученные нами данные расширяют полученные ранее результаты о роли коллагенов III, IV и IV типов в развитии РБС [11] путем включения в этот список коллагенов I и V типов. Стоит отметить, что большая часть белков, как уникальных для нативных клапанов сердца, пораженных РБС, так и дифференциально-экспрессированных относительно клапанов с КАС, в основном связаны с организацией внеклеточного матрикса, что указывает на нарушение целостности створок клапанов сердца. Вместе с тем, полученные результаты показывают, что достаточное количество общих белков для створок нативных клапанов сердца с РБС и КАС в основном вовлечены в такие биологические процессы как регуляции активации комплемента, регуляции процесса апоптоза и регуляция продукции цитокинов, что указывает на значительный вклад воспаления в патогенез данных приобретенных пороков сердца.

Необходимо отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений, которые касаются размера выборки исследуемых групп, что обуславливает необходимость валидации полученных результатов на расширенной выборке пациентов, в том числе для оценки возможности использования выявленных белков в качестве биологических маркеров РБС. Кроме того, одним из ограничений также является отсутствие данных о протеомном профиле створок нативных клапанов сердца, не пораженных каким-либо патологическим процессом, сравнение с которым, вероятно, позволило бы выявить ряд дополнительных белков, вовлеченных в развитие РБС.

Заключение

В результате проведенного протеомного профилирования нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с РБС, выявлены уникальные и дифференциально-экспрессируемые белки и сигнальные пути, вовлеченные в развитие данного патологического состояния. Полученные пилотные данные вносят вклад в понимание фундаментальных механизмов, лежащих в основе патогенеза РБС, а также могут быть использованы для поиска таргетных молекулярных мишеней для коррекции данной патологии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Ресурсному центру «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка СПбГУ за представление оборудования для проведения исследования.

Конфликт интересов

А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Репкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Хуторная заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Клюева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Сотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

Информация об авторах

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Репкин Егор Алексеевич, специалист ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Хуторная Мария Владимировна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Хрячкова Оксана Николаевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Клюева Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук и.о. заведующего лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного

Author Information Form

Sinitskaya Anna V., PhD, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Repkin Egor A., Specialist, Resource Centre Development of Molecular and Cellular Technologies, Research Park, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State University”, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Khutornaya Maria V., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Khryachkova Oksana N., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Poddubnyak Alyona O., Laboratory Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Klyueva Anastasia A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Asanov Maxim A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Stasev Alexander N., PhD, Acting head of the Laboratory of Valvular Heart Diseases, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Сотников Антон Валерьевич, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением кардиохирургии №1 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1828-5652

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Sotnikov Anton V., Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 1, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1828-5652

Sinitsky Maxim Yu., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Вклад авторов в статью

САВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХМВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХОН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАО – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АМА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САН – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SAV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

REA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

HMV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

HON – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAO – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AMA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAN – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SMYu – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Napoli F., Vella C., Ferri L., Ancona M.B., Bellini B., Russo F., Agricola E., Esposito A., Montorfano M. Rheumatic and Degenerative Mitral Stenosis: From an Iconic Clinical Case to the Literature Review. J Cardiovasc Dev Dis. 2024; 11: 153. doi:10.3390/jcdd11050153.

2. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В.,

Юрлов И.А. Сердечно- сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва; 2024. 368 с.

3. Wunderlich N.C., Dalvi B., Ho S.Y., Küx H., Siegel R.J. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. Curr Cardiol Rep. 2019; 21(3): 14. doi: 10.1007/s11886-019-1099-7.

4. Lupieri A., Jha P.K., Nizet V., Dutra W.O., Nunes M.C.P., Levine R.A., Aikawa E. Rheumatic heart valve disease: navigating the challenges of an overlooked autoimmune disorder. Front Cardiovasc Med. 2025; 12: 1537104. doi: 10.3389/fcvm.2025.1537104.

5. Passos L.S., Nunes M.C.P., Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 612716. doi: 10.3389/fcvm.2020.612716.

6. Lumngwena E.N., Skatulla S., Blackburn J.M., Ntusi N.A. Mechanistic implications of altered protein expression in rheumatic heart disease. Heart Fail Rev. 2022; 27(1): 357-368. doi: 10.1007/s10741-020-09993-1.

7. Mukherjee S., Jagadeeshaprasad M.G., Banerjee T., Ghosh S.K., Biswas M., Dutta S., Kulkarni M.J., Pattari S., Bandyopadhyay A. Proteomic analysis of human plasma in chronic rheumatic mitral stenosis reveals proteins involved in the complement and coagulation cascade. Clin Proteomics. 2014; 11(1): 35. doi: 10.1186/1559-0275-11-35.

8. Gao G., Xuan C., Yang Q., Liu X.C., Liu Z.G., He G.W. Identification of altered plasma proteins by proteomic study in valvular heart diseases and the potential clinical significance. PLoS One. 2013; 8(8): e72111. doi: 10.1371/journal.pone.0072111.

9. Blaser M.C., Kraler S., Lüscher T.F., Aikawa E. Multi-Omics Approaches to Define Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis. Circ Res. 2021; 128(9): 1371-1397. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317979.

10. Faé K.C., Diefenbach da Silva D., Bilate A.M., Tanaka A.C., Pomerantzeff P.M., Kiss M.H., Silva C.A., Cunha-Neto E., Kalil J., Guilherme L. PDIA3, HSPA5 and vimentin, proteins identified by 2-DE in the valvular tissue, are the target antigens of peripheral and heart infiltrating T cells from chronic rheumatic heart disease patients. J Autoimmun. 2008; 31(2): 136-141. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.023.

11. Martins Cde O., Santos K.S., Ferreira F.M., Teixeira P.C., Pomerantzeff P.M., Brandão C.M., Sampaio R.O., Spina G.S., Kalil J., Guilherme L., Cunha-Neto E. Distinct mitral valve proteomic profiles in rheumatic heart disease and myxomatous degeneration. Clin Med Insights Cardiol. 2014; 8: 79-86. doi: 10.4137/CMC.S17622.

12. Jiang Y.Y., Hou H.T., Yang Q., Liu X.C., He G.W. Chloride Channels are Involved in the Development of Atrial Fibrillation - A Transcriptomic and proteomic Study. Sci Rep. 2017; 7(1): 10215. doi: 10.1038/s41598-017-10590-w.

13. Mebazaa A., Vanpoucke G., Thomas G., Verleysen K., Cohen-Solal A., Vanderheyden M., Bartunek J., Mueller C., Launay J-M., Van Landuyt N. Unbiased plasma proteomics for novel diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: identification of quiescin Q6 as a candidate biomarker of acutely decompensated heart failure. Eur Heart J. 2012; 33(18): 2317-2324. doi: 10.1093/eurheartj/ehs162.

14. Vanhaverbeke M., Vausort M., Veltman D., Zhang L., Wu M., Laenen G., Gillijns H., Moreau Y., Bartunek J., Van De Werf F., Devaux Y., Janssens S., Sinnaeve P.R., EU-CardioRNA COST Action CA17129. Peripheral Blood RNA Levels of QSOX1 and PLBD1 Are New Independent Predictors of Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. Circ Genom Precis Med. 2019; 12(12): e002656. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002656.

15. Salie M.T., Yang J., Ramírez Medina C.R., Zühlke L.J., Chishala C., Ntsekhe M., Gitura B., Ogendo S., Okello E., Lwabi P., Musuku J., Mtaja A., Hugo-Hamman C., El-Sayed A., Damasceno A., Mocumbi A., Bode-Thomas F., Yilgwan C., Amusa G.A., Nkereuwem E., Shaboodien G., Da Silva R., Lee D.C.H., Frain S., Geifman N., Whetton A.D., Keavney B., Engel M.E.; RHDGen Network Consortium. Data-independent acquisition mass spectrometry in severe rheumatic heart disease (RHD) identifies a proteomic signature showing ongoing inflammation and effectively classifying RHD cases. Clin Proteom. 2022; 19: 7. doi: 10.1186/s12014-022-09345-1.

16. Caillard A., Sadoune M., Cescau A., Meddour M., Gandon M., Polidano E., Delcayre C., Da Silva K., Manivet P., Gomez A.M., Cohen-Solal A., Vodovar N., Li Z., Mebazaa A., Samuel J.L. QSOX1, a novel actor of cardiac protection upon acute stress in mice. J Mol Cell Cardiol. 2018; 119: 75-86. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.014.

17. Saddic L., Orosco A., Guo D., Milewicz D.M., Troxlair D., Heide R.V., Herrington D., Wang Y., Azizzadeh A., Parker S.J. Proteomic analysis of descending thoracic aorta identifies unique and universal signatures of aneurysm and dissection. JVS Vasc Sci. 2022; 3: 85-181. doi: 10.1016/j.jvssci.2022.01.001.

18. Liu C., Shi J., Xing L., Yao B., Liu J., Wang Y., Fan J. Discovery and confirmation of crucial genes associated with radiation-induced heart disease. Int J Med Sci. 2025; 22(6): 1278-1291. doi: 10.7150/ijms.107667.

19. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone, S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. Front Physiol. 2020; 11: 578966. doi: 10.3389/fphys.2020.578966.

20. Myasoedova V.A., Chistiakov D.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. J Mol Cell Cardiol. 2018; 123: 159-167. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.026.

21. Banerjee T., Mukherjee S., Ghosh S., Biswas M., Dutta S., Pattari S., Chatterjee S., Bandyopadhyay A. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease. PLoS One. 2014; 9(3): e90527. doi: 10.1371/journal.pone.0090527.

22. Dai J., Zhang Q., Wan C., Liu J., Zhang Q., Yu Y., Wang J. Significances of viable synergistic autophagy-associated cathepsin B and cathepsin D (CTSB/CTSD) as potential biomarkers for sudden cardiac death. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 233. doi: 10.1186/s12872-021-02040-3.

23. Benes P., Vetvicka V., Fusek M. Cathepsin D--many functions of one aspartic protease. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 68(1): 12-28. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.02.

24. Sakaue T., Koyama T., Nakamura Y., Okamoto K., Kawashima T., Umeno T., Nakayama Y., Miyamoto S., Shikata F., Hamaguchi M., Aono J., Kurata M., Namiguchi K., Uchita S., Masumoto J., Yamaguchi O., Higashiyama S., Izutani H. Bioprosthetic Valve Deterioration: Accumulation of Circulating Proteins and Macrophages in the Valve Interstitium. JACC Basic Transl Sci. 2023; 8(7): 862-880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.

25. Huertas J., Lee H.T. Multi faceted roles of cathepsins in ischemia reperfusion injury (Review). Mol Med Rep. 2022; 26(6): 368. doi: 10.3892/mmr.2022.12885.

26. Okello E., Beaton A., Mondo C.K., Kruszka P., Kiwanuka N., Odoi-Adome R., Freers J. Rheumatic heart disease in Uganda: the association between MHC class II HLA DR alleles and disease: a case control study. BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 28. doi: 10.1186/1471-2261-14-28.

27. Gupta S., Sen S. Myotrophin-kappaB DNA interaction in the initiation process of cardiac hypertrophy. Biochim Biophys Acta. 2002; 1589(3): 247-260. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00178-7.

28. Matsumori A. Nuclear Factor-κB is a Prime Candidate for the Diagnosis and Control of Inflammatory Cardiovascular Disease. Eur Cardiol. 2023; 18: e40. doi: 10.15420/ecr.2023.10.

REFERENCES

1. Napoli F., Vella C., Ferri L., Ancona M.B., Bellini B., Russo F., Agricola E., Esposito A., Montorfano M. Rheumatic and Degenerative Mitral Stenosis: From an Iconic Clinical Case to the Literature Review. J Cardiovasc Dev Dis. 2024; 11: 153. doi:10.3390/jcdd11050153.

2. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Serdechno-sosudistaya hirurgiya – 2023. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. Moscow; 2024. 368 p. (In Russ)

3. Wunderlich N.C., Dalvi B., Ho S.Y., Küx H., Siegel R.J. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. Curr Cardiol Rep. 2019; 21(3): 14. doi: 10.1007/s11886-019-1099-7.

4. Lupieri A., Jha P.K., Nizet V., Dutra W.O., Nunes M.C.P., Levine R.A., Aikawa E. Rheumatic heart valve disease: navigating the challenges of an overlooked autoimmune disorder. Front Cardiovasc Med. 2025; 12: 1537104. doi: 10.3389/fcvm.2025.1537104.

5. Passos L.S., Nunes M.C.P., Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 612716. doi: 10.3389/fcvm.2020.612716.

6. Lumngwena E.N., Skatulla S., Blackburn J.M., Ntusi N.A. Mechanistic implications of altered protein expression in rheumatic heart disease. Heart Fail Rev. 2022; 27(1): 357-368. doi: 10.1007/s10741-020-09993-1.

7. Mukherjee S., Jagadeeshaprasad M.G., Banerjee T., Ghosh S.K., Biswas M., Dutta S., Kulkarni M.J., Pattari S., Bandyopadhyay A. Proteomic analysis of human plasma in chronic rheumatic mitral stenosis reveals proteins involved in the complement and coagulation cascade. Clin Proteomics. 2014; 11(1): 35. doi: 10.1186/1559-0275-11-35.

8. Gao G., Xuan C., Yang Q., Liu X.C., Liu Z.G., He G.W. Identification of altered plasma proteins by proteomic study in valvular heart diseases and the potential clinical significance. PLoS One. 2013; 8(8): e72111. doi: 10.1371/journal.pone.0072111.

9. Blaser M.C., Kraler S., Lüscher T.F., Aikawa E. Multi-Omics Approaches to Define Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis. Circ Res. 2021; 128(9): 1371-1397. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317979.

10. Faé K.C., Diefenbach da Silva D., Bilate A.M., Tanaka A.C., Pomerantzeff P.M., Kiss M.H., Silva C.A., Cunha-Neto E., Kalil J., Guilherme L. PDIA3, HSPA5 and vimentin, proteins identified by 2-DE in the valvular tissue, are the target antigens of peripheral and heart infiltrating T cells from chronic rheumatic heart disease patients. J Autoimmun. 2008; 31(2): 136-141. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.023.

11. Martins Cde O., Santos K.S., Ferreira F.M., Teixeira P.C., Pomerantzeff P.M., Brandão C.M., Sampaio R.O., Spina G.S., Kalil J., Guilherme L., Cunha-Neto E. Distinct mitral valve proteomic profiles in rheumatic heart disease and myxomatous degeneration. Clin Med Insights Cardiol. 2014; 8: 79-86. doi: 10.4137/CMC.S17622.

12. Jiang Y.Y., Hou H.T., Yang Q., Liu X.C., He G.W. Chloride Channels are Involved in the Development of Atrial Fibrillation - A Transcriptomic and proteomic Study. Sci Rep. 2017; 7(1): 10215. doi: 10.1038/s41598-017-10590-w.

13. Mebazaa A., Vanpoucke G., Thomas G., Verleysen K., Cohen-Solal A., Vanderheyden M., Bartunek J., Mueller C., Launay J-M., Van Landuyt N. Unbiased plasma proteomics for novel diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: identification of quiescin Q6 as a candidate biomarker of acutely decompensated heart failure. Eur Heart J. 2012; 33(18): 2317-2324. doi: 10.1093/eurheartj/ehs162.

14. Vanhaverbeke M., Vausort M., Veltman D., Zhang L., Wu M., Laenen G., Gillijns H., Moreau Y., Bartunek J., Van De Werf F., Devaux Y., Janssens S., Sinnaeve P.R., EU-CardioRNA COST Action CA17129. Peripheral Blood RNA Levels of QSOX1 and PLBD1 Are New Independent Predictors of Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. Circ Genom Precis Med. 2019; 12(12): e002656. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002656.

15. Salie M.T., Yang J., Ramírez Medina C.R., Zühlke L.J., Chishala C., Ntsekhe M., Gitura B., Ogendo S., Okello E., Lwabi P., Musuku J., Mtaja A., Hugo-Hamman C., El-Sayed A., Damasceno A., Mocumbi A., Bode-Thomas F., Yilgwan C., Amusa G.A., Nkereuwem E., Shaboodien G., Da Silva R., Lee D.C.H., Frain S., Geifman N., Whetton A.D., Keavney B., Engel M.E.; RHDGen Network Consortium. Data-independent acquisition mass spectrometry in severe rheumatic heart disease (RHD) identifies a proteomic signature showing ongoing inflammation and effectively classifying RHD cases. Clin Proteom. 2022; 19: 7. doi: 10.1186/s12014-022-09345-1.

16. Caillard A., Sadoune M., Cescau A., Meddour M., Gandon M., Polidano E., Delcayre C., Da Silva K., Manivet P., Gomez A.M., Cohen-Solal A., Vodovar N., Li Z., Mebazaa A., Samuel J.L. QSOX1, a novel actor of cardiac protection upon acute stress in mice. J Mol Cell Cardiol. 2018; 119: 75-86. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.014.

17. Saddic L., Orosco A., Guo D., Milewicz D.M., Troxlair D., Heide R.V., Herrington D., Wang Y., Azizzadeh A., Parker S.J. Proteomic analysis of descending thoracic aorta identifies unique and universal signatures of aneurysm and dissection. JVS Vasc Sci. 2022; 3: 85-181. doi: 10.1016/j.jvssci.2022.01.001.

18. Liu C., Shi J., Xing L., Yao B., Liu J., Wang Y., Fan J. Discovery and confirmation of crucial genes associated with radiation-induced heart disease. Int J Med Sci. 2025; 22(6): 1278-1291. doi: 10.7150/ijms.107667.

19. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone, S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. Front Physiol. 2020; 11: 578966. doi: 10.3389/fphys.2020.578966.

20. Myasoedova V.A., Chistiakov D.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. J Mol Cell Cardiol. 2018; 123: 159-167. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.026.

21. Banerjee T., Mukherjee S., Ghosh S., Biswas M., Dutta S., Pattari S., Chatterjee S., Bandyopadhyay A. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease. PLoS One. 2014; 9(3): e90527. doi: 10.1371/journal.pone.0090527.

22. Dai J., Zhang Q., Wan C., Liu J., Zhang Q., Yu Y., Wang J. Significances of viable synergistic autophagy-associated cathepsin B and cathepsin D (CTSB/CTSD) as potential biomarkers for sudden cardiac death. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 233. doi: 10.1186/s12872-021-02040-3.

23. Benes P., Vetvicka V., Fusek M. Cathepsin D--many functions of one aspartic protease. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 68(1): 12-28. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.02.

24. Sakaue T., Koyama T., Nakamura Y., Okamoto K., Kawashima T., Umeno T., Nakayama Y., Miyamoto S., Shikata F., Hamaguchi M., Aono J., Kurata M., Namiguchi K., Uchita S., Masumoto J., Yamaguchi O., Higashiyama S., Izutani H. Bioprosthetic Valve Deterioration: Accumulation of Circulating Proteins and Macrophages in the Valve Interstitium. JACC Basic Transl Sci. 2023; 8(7): 862-880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.

25. Huertas J., Lee H.T. Multi faceted roles of cathepsins in ischemia reperfusion injury (Review). Mol Med Rep. 2022; 26(6): 368. doi: 10.3892/mmr.2022.12885.

26. Okello E., Beaton A., Mondo C.K., Kruszka P., Kiwanuka N., Odoi-Adome R., Freers J. Rheumatic heart disease in Uganda: the association between MHC class II HLA DR alleles and disease: a case control study. BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 28. doi: 10.1186/1471-2261-14-28.

27. Gupta S., Sen S. Myotrophin-kappaB DNA interaction in the initiation process of cardiac hypertrophy. Biochim Biophys Acta. 2002; 1589(3): 247-260. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00178-7.

28. Matsumori A. Nuclear Factor-κB is a Prime Candidate for the Diagnosis and Control of Inflammatory Cardiovascular Disease. Eur Cardiol. 2023; 18: e40. doi: 10.15420/ecr.2023.10.

Для цитирования: *Синицкая А.В., Репкин Е.А., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Клюева А.А., Асанов М.А., Стасев А.Н., Сотников А.В., Синицкий М.Ю. Протеомный профиль нативных клапанов сердца, эксплантированных у пациентов с ревматической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 104-114. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-104-114*

To cite: *Sinitskaya A.V., Repkin E.A., Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Klyueva A.A., Asanov M.A., Stasev A.N., Sotnikov A.V., Sinitskiy M.Yu. Proteomic profiling of native heart valves explanted in rheumatic heart disease patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 104-114. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-104-114*

УДК 616.61-008.64
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-115-125

ИЗМЕРЕНИЕ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В МОЧЕ КАК РАННЯЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОПЦИЯ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННОМ С КАРДИОХИРУРГИЕЙ У ДЕТЕЙ

Д.Г. Балахнин[1], А.А. Ивкин[2], П.В. Стрелец[2], Е.В. Григорьев[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, ул. Садовая-Кудринская, 15, Москва, Российская Федерация, 123001; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Несмотря на значимое влияние послеоперационного повреждения почек на ранние и отдаленные результаты оперативного лечения у детей с врожденными пороками сердца, своевременность выявления этого осложнения все еще вызывает трудности. Мониторинг напряжения кислорода в моче может выступать дополнительной опцией, которая ускорит диагностику почечной дисфункции и позволит предпринять меры для профилактики ее прогрессирования.

Цель	Оценить прогностическую ценность измерения напряжения кислорода в моче выявлять дисфункцию почек у детей после кардиохирургических вмешательств.
Материалы и методы	Проведено проспективное обсервационное одноцентровое исследование, включающее 60 детей, которым выполнялось плановое оперативное вмешательство по поводу врожденного септального дефекта сердца. Послеоперационная дисфункция почек у детей выявлялась по критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), дополнительно определялась концентрация маркеров повреждения почек (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18) в сыворотке крови и моче в трех контрольных точках: исходное значение (после установки уретрального катетера), через 4 часа, через 16 часов после начала искусственного кровообращения, а также напряжение кислорода в моче в трех контрольных точках: исходное значение (после установки уретрального катетера), через 10 минут после снятия зажима с аорты, через 16 часов после начала искусственного кровообращения.
Результаты	Проанализированные данные показали отсутствие корреляции напряжения кислорода в моче, определенным на аппарате анализа газового состава крови с уровнем креатинина и биомаркеров в любых контрольных точках. Было показано, что снижение этого показателя в 2,2 раза после снятия зажима с аорты может служить предиктором ОПП
Заключение	В представленном аналитическом обзоре продемонстрирована перспектива измерения напряжения кислорода в моче в качестве дополнительной диагностической опции при остром повреждении почек, ассоциированном с кардиохирургией, у детей. Показано, что напряжение кислорода в моче возможно использовать в диагностике послеоперационной почечной дисфункции, однако, использование специализированных устройств для отслеживания этого показателя является более предпочтительным.

Ключевые слова Врожденные пороки сердца • Кардиохирургия • Острое повреждение почек у детей • Маркеры острого повреждения почек

Поступила в редакцию: *12.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *01.12.2025;* ***принята к печати:*** *25.12.2025*

Для корреспонденции: *Артем Александрович Ивкин, aai-tema@mail.ru, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Artem A. Ivkin, aai-tema@mail.ru, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

URINE OXYGEN TENSION MEASUREMENT AS AN EARLY DIAGNOSTIC TOOL IN CHILDREN WITH CARDIAC SURGERY ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY

D.G. Balakhnin[1], A.A. Ivkin[2], P.V. Strelets[2], E.V. Grigoriev[2]

[1] State Budgetary Public Health Institution N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry, 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, Russian Federation, 123001; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Despite postoperative acute kidney injury having a significant impact on early and long-term outcomes in children after cardiac surgery, its timely identification remains challenging. Urine oxygen tension monitoring could be an additional diagnostic tool aimed at the early detection of kidney dysfunction and allowing for earlier interventions to prevent further kidney injury progression.

Aim	To evaluate the prognostic value of measuring oxygen tension in urine to detect kidney dysfunction in children after cardiac surgery.
Methods	A prospective observational single-center study was conducted, including 60 children who underwent elective surgery for congenital septal heart defect. Postoperative renal dysfunction in children was detected according to the criteria of KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), additionally, the concentration of markers of kidney damage (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18) in blood serum and urine was determined at three control points: baseline (after insertion of the urethral catheter), after 4 24 hours, 16 hours after the start of artificial blood circulation, as well as the oxygen tension in the urine at three control points: baseline value (after installing the urethral catheter), 10 minutes after removing the clamp from the aorta, 16 hours after the start of artificial blood circulation.
Results	The analyzed data showed that there was no correlation between the oxygen tension in the urine, determined on the blood gas composition analyzer, and the level of creatinine and biomarkers at any control points. It has been shown that a 2.2-fold decrease in this indicator after removal of the aortic clamp can serve as a predictor of AKI.
Conclusion	The presented analytical review demonstrates the prospect of measuring oxygen tension in urine as an additional diagnostic option in acute kidney injury associated with cardiac surgery in children. It has been shown that oxygen tension in urine can be used in the diagnosis of postoperative renal dysfunction, however, the use of specialized devices to track this indicator is preferable.

Keywords	Congenital hearts defects • Cardiac surgery • Acute kidney injury in children • Acute kidney injury biomarkers

Received: *12.11.2025;* ***received in revised form:*** *01.12.2025;* ***accepted:*** *25.12.2025*

Список сокращений

МРТ	– магнитно-резонансная томография	KIM-1	– Kidney Injury Molecule-1
ОПП	– острое повреждение почек	L-FABP	– Liver-type Fatty Acid Binding Protein
Il-18	– Interleukin-18	NGAL	– Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
KDIGO	– Kidney Disease: Improving Global Outcomes	PuO_2	– напряжение кислорода в моче

Введение

Известно, что у детей, которым выполнялось кардиохирургическое вмешательство, послеоперационная дисфункция почек наблюдается достаточно часто [1]. Степень дисфункции почек может варьировать в широком диапазоне: от абортивной субклинической формы [2], до тяжелого острого повреждения почек (ОПП), сопровождающимся необходимостью применения методов заместительной почечной терапии [3] и характеризующимся повышенными заболеваемостью и смертностью, а также снижением качества жизни у реконвалес-

центов [4]. Учитывая значимость этого осложнения, немаловажным является его своевременное выявление и начало терапии. В настоящее время, ОПП у детей может быть диагностировано только по модифицированным педиатрическим критериям KDIGO, которые предполагают оценку динамики сывороточной концентрации креатинина и оценку диуреза. Однако оба критерия не лишены недостатков в условиях послеоперационной интенсивной терапии в кардиохирургии: оценка диуреза требует подсчета усредненного значения за 6–12 часов, что может быть затруднено значимыми изменениями объема водных секторов у детей в периоперационном периоде, как в связи с выборочным применением ультрафильтрации и возможностью применения различных методик ультрафильтрации, так и в связи с непостоянностью достигнутого объема эффлюента, что будет влиять на темп диуреза, особенно в первые часы от поступления в отделение интенсивной терапии. Сывороточная концентрация креатинина, в свою очередь, значимо повышается лишь через 24–48 часов и также сопряжена с рядом трудностей в интерпретации, поскольку зависит от возраста, пола и мышечной массы ребенка, а у новорожденных пациентов представлена и молекулами материнского происхождения [5]. Среди альтернативных методов диагностики ОПП наиболее широко исследуемыми являются оценка концентрации маркеров повреждения почек [6] и применение инструментальных диагностических методов [7], однако и с их помощью не представляется возможным диагностировать развитие почечной дисфункции своевременно и без привлечения дополнительных материальных, временных и трудовых ресурсов. Метод оценки перфузии паренхимы почек, основывающийся на определении напряжения кислорода (PuO_2), представляется перспективным и лишенным вышеуказанных недостатков.

Анатомические предпосылки чувствительности почек к гипоксии. Комбинация особенностей анатомического строения и функционирования паренхимы почек обусловливает высокий уровень потребления кислорода. Около 85% кислорода потребляется процессами энзиматического транспорта в эпителии проксимальных канальцев коркового вещества почек [8], а большая часть оставшегося кислорода расходуется в толстом сегменте восходящего части петли Генле в мозговом веществе почек [9]. Однако, распределение кровотоков в корковом и мозговом веществе почки неравномерно: мозгового вещества достигает лишь около 10% от общего почечного кровотока [10]. Парциальное напряжение кислорода в тканях коркового вещества почек определяется в пределах 20–60 мм рт. ст., в то время как ткани мозгового вещества почек, в связи с вышеописанными особенностями, функционируют на значениях парциального напряжения кислорода на уровне 15 мм рт. ст. [11], что едва превышает их потребность в кислороде. Таким образом, именно мозговое вещество почек может быть охарактеризовано, как наиболее чувствительный к ишемическому повреждению участок почек.

Данные микроскопического исследования пространственного взаимоотношения сосудов мозгового вещества почек и элементов петли Генле и собирательных трубочек продемонстрировали интимное прилежание этих структур, что обеспечивает возможность свободной диффузии кислорода и достижение равновесной концентрации [12, 13]. Следовательно, измерение PuO_2 может служить дополнительным методом оценки оксигенации тканей почек. Исследования, проведенные на животных моделях, а также данные, полученные при исследовании ОПП у людей, продемонстрировали такую возможность. Кроме того, было показано, что локус детекции напряжения кислорода влияет на конечный результат: чем ближе к лоханке почек располагается датчик, тем ниже значение напряжения кислорода в моче. Эти изменения объясняются несколькими факторами: уровень кислорода достигает нового равновесного значения с эпителием мочеточников и мочевого пузыря; материалы, из которых изготавливаются уретральные катетеры, обладают разной способностью пропускать кислород; темп диуреза, болюс жидкости и применение лекарственных препаратов изменяют соотношение доставки кислорода и его потребления тканями почек.

Клиническая значимость определения напряжения кислорода в моче. Экспериментальные исследования острой ишемии почек на животных моделях [14, 15], а также во время кардиохирургических операций у взрослых пациентов [16] показали возможность использования этого показателя для оценки почечной оксигенации.

Кроме того, существуют основания полагать, что именно медуллярная гипоксия приводит к формированию хронической болезни почек у пациентов, перенесших ОПП [17, 18]. Медуллярная перфузия облает слабой ауторегуляцией и определяются факторами, независящими от кортикальной или глобальной перфузии почек. [19]

В экспериментальном исследовании геморрагического шока на свиньях было показано, что напряжение кислорода в моче позволяет получить представление об уровне медуллярной оксигенации, поскольку данные неинвазивного мониторинга кислорода в моче напрямую отражали данные, полученные с электрода, установленного непосредственно в мозговом веществе почки, а также с данными, полученными от сенсора, находящегося в мочевом пузыре [20]. Другое исследование, выполненное на собаках, продемонстрировало [21] корреляцию уровня напряжения кислорода в моче

с почечным кровотоком, сердечным индексом и средним АД.

Изучение возможности использования оценки напряжения кислорода в моче в качестве показателя, отражающего оксигенацию почек у людей, также показали обнадеживающие результаты. Так, у кардиохирургических пациентов снижение PuO_2 во время искусственного кровообращения было более выраженным в группе, пациенты которой продемонстрировали развитие ОПП в послеоперационном периоде [22]. В этом же исследовании указывается, что снижение уровня кислорода в моче ниже 15 мм рт. ст. в течение суммарно 4,8 минут/час операции было ассоциировано с более, чем четырехкратным ростом риска развития ОПП (AUROC 0,69), а достижение уровня 10 мм рт. ст. независимо увеличивало риск ОПП в 3,6 раз. В другом исследовании было показано, что непрерывный мониторинг уровня кислорода в моче позволяет раньше, чем биомаркеры повреждения почек и креатинин, определять риск развития ОПП [23].

Исследования возможности использования напряжения кислорода в моче для мониторинга перфузии почек у критических пациентов в отделениях интенсивной терапии также продемонстрировали многообещающие данные. В животной модели септического шока была обнаружена способность напряжения кислорода в моче выступать в роли диагностической опции, опережающей рост концентрации биомаркеров почечной дисфункции [24]. В исследовании, проведенном с участием стабильных пациентов отделения интенсивной терапии, была обнаружена возможность уровня кислорода в моче отражать изменения перфузии почек в ответ на терапию фенолдопамом [25].

Способы измерения напряжения кислорода в моче. Существующие литературные данные указывают на то, что, определяя напряжение кислорода в моче, необходимо ориентироваться на различные референсные величины, в зависимости от метода и места измерения этого показателя. Однако необходимо отметить, что результат измерений PuO_2 не будет отражать медуллярную оксигенацию, а скорее некоторый равновесный показатель между напряжением кислорода в моче и стенками мочеточников и мочевого пузыря. Кроме того, измеренная величина зависит от способности кислорода окружающей среды диффундировать через стенку катетера Фолея. Наконец, достигнутое равновесное значение напряжения кислорода в моче зависит от темпа диуреза, поскольку чем темп диуреза ниже, тем больше времени возникает для уравнивания низкого напряжения кислорода на уровне мозгового вещества почек с высоким его напряжением в тканях мочевыводящего тракта.

Так, при измерении напряжения кислорода в моче мочевого пузыря, используя фиброоптический датчик, заведенный через катетер Фолея, референс составит 26–66 мм рт. ст. [22], в то время как измерение в линии отбора проб за пределами катетера Фолея, с помощью оптического датчика кислорода, использующего метод гашения динамической люминесценции, покажет значения в диапазоне 38–107 мм рт. ст. [16]. Наконец, анализируя уровень кислорода в моче, используя образец, полученный из катетера Фолея, на анализаторе газов крови, будут получены значения 80–153 мм рт. ст. [26, 27]. А значения в 130 мм рт. ст. через 6 часов после поступления в отделение в отделение интенсивной терапии и 88,6 мм рт. ст. через 12 часов, измеренные этим методом, ассоциированы с ОПП [28]. Высокие значения напряжения кислорода в моче, получаемые при использовании двух последних перечисленных методов, объясняются способностью кислорода окружающего воздуха диффундировать через стенку катетера Фолея, линии отбора проб и накопительного мешка, что усложняет интерпретацию результатов.

Другим способом определения уровня кислорода в моче является использование специализированных режимов МРТ. Значением напряжения кислорода в моче мочевого пузыря в одном исследовании явилось 47–79 мм рт. ст. [29], в другом исследовании, при использовании альтернативных настроек аппарата МРТ, было получено значение 23–45 мм рт. ст. для кислорода мочи мочевого пузыря [30].

Необходимо отметить и наличие методологических трудностей. Говоря об измерении напряжения кислорода электродом, помещенными в мозговое вещество почки, очевидна чрезмерная инвазивность метода. Измерение напряжения кислорода в моче требует использования дополнительных устройств. Также важно уточнить, что их применение требует поправок на темп диуреза [31], на способность кислорода диффундировать через стенку мочеточника и мочевого пузыря [32], а также через стенку уретрального катетера [28]. Частично эти коррективы могут быть внесены, используя компьютерное моделирование [33]. Технологии искусственного интеллекта [34] также позволяют с большей точностью оценивать риск ОПП, основываясь на предоперационных факторах риска и интраоперационных показателях мониторинга уровня напряжения кислорода в моче. В то же время не исключается вклад уромикробиоты в уровень кислорода в моче [35], и эта особенность строго индивидуальна. Метод определения напряжения кислорода с помощью МРТ лишен этих недостатков, однако подразумевает дополнительные затраты и, возможно, применения седации у педиатрических пациентов. Наиболее технически простым методом оценки уровня кислорода в моче является его оценка на анализаторе газового состава крови, но в этом

случае довольно широкий диапазон наблюдаемых величин усложняет интерпретацию полученных результатов.

Следовательно, клиническая ценность измерения напряжения кислорода в моче заключается в способности этого показателя достаточно рано и точно отражать степень медуллярной гипоксии, в режиме реального времени наблюдать за критическими значениями и предпринимать вмешательства, направленные на профилактику развития острого повреждения почек.

Учитывая перспективы метода, было инициировано исследование, направленное на изучение возможности измерения PuO_2 на анализаторе газов крови.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Пилотное проспективное когортное исследование выполнено на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в период с октября 2023 по октябрь 2025 г. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол N 9 от 10.09.2023).

Критерии включения. В исследование включались дети возрастом от 6 месяцев до 36 месяцев, весом от 5 кг до 15 кг, которым выполнялось плановое вмешательство с целью коррекции изолированного дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки сердца. Законные представители детей, удовлетворяющих критериям, предоставили информированное добровольное согласие об участии в исследовании.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты в случаях: применения гипотермии во время искусственного кровообращения, сочетания пороков развития сердца с заболеваниями или пороками развития урогенитальной системы, эпизоды незапланированной гипотензии или нестабильной гемодинамики в периоперационном периоде.

Протокол анестезиологического обеспечения. Внутри исследуемой группы применялся унифицированный протокол. Накануне операции проводился осмотр пациента анестезиологом и беседа с законным представителем ребенка, повторный осмотр ребенка выполнялся непосредственно перед операцией. Премедикация не выполнялась. При поступлении в операционную начиналась масочная вентиляция газовоздушной смесью с севофлюраном до достижения 0,8 МАК, на фоне которой устанавливался периферический венозный катетер. После преоксигенации и внутривенного введения фентанила цитрата в дозе 5 мкг/кг и рокурония бромида 0,6 мг/кг выполнялась оротрахеальная интубация трахеи. Искусственную вентиляцию легких осуществляли в полузакрытом контуре наркозным аппаратом Maquet Flow-i. со следующими параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой смеси 25 %, дыхательный объем 7 мл/кг, положительное давление в конце выдоха 5 см водного столба, частота дыхания 18–25 в минуту под контролем $etCO_2$, которая поддерживалась на уровне 38–40 мм ртутного столба. Катетеризировали центральную вену, лучевую артерию и мочевой пузырь. За 30 минут до кожного разреза вводился цефуроксим натрия в дозе 50 мг/кг, а за 5 минут до кожного разреза болюсно вводился фентанила цитрат в дозе 10 мкг/кг/мин. Поддержание анестезии осуществлялось постоянной инфузией фентанила цитрата в дозе 5 мкг/кг/час и пропофола в дозе 5 мг/кг/час, ингаляцией севофлюрана, МАК которого поддерживалась на уровне 1,0. С началом искусственного кровообращения выполнялся дополнительный болюс фентанила цитрата в дозе 5 мкг/кг и рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг.

Протокол искусственного кровообращения. Использовался аппарат искусственного кровообращения Maquet HL 20. Оксигенирующими устройствами являлись Capiox Baby Fx05 (Terumo), Affinity Pixie (Eurosets), с соответствующими наборами магистралей. Объем первичного заполнения включал в себя раствор альбумина 20% в дозе 1 г/кг, раствор маннитола 15% в дозе 0,25 г/кг, раствор натрия гидрокарбоната 5% в дозе 1,5 мл/кг, гепарин натрия в дозе 150 МЕ/кг и полиионный кристаллоидный раствор до получения общего объема 250 мл. Для реализации метода ультрафильтрации нулевого баланса использовался гемофильтр Medtronic BC 20 plus. Перед началом искусственного кровообращения внутривенно вводился гепарин натрия в дозе 350 МЕ/кг и, по достижении времени активированного свертывания более 450 секунд, снимались зажимы с магистралей и достигалась объемная скорость перфузии, соответствующая сердечному индексу 3,0 л/мин/м^2. Фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия осуществлялась с помощью теплообменного устройства CSC14 (Sorin), в качестве раствора использовался Кустодиол при температуре 4 °С, доставляемый в корень аорты под давлением 50 мм ртутного столба в течение 7 минут. Кардиоплегический раствор, поступающий из коронарного синуса, возвращался в кардиотомный резервуар посредством коронарных отсосов, что обеспечивало минимальную внешнюю потерю крови пациента.

Интраоперационный мониторинг включал инвазивный контроль артериального давления, регистрацию частоты сердечных сокращений, формы электрокардиограммы во II стандартном отведении, пульсоксиметрию, а также оценку эзофагеальной температуры и диуреза. Дополнительно

отслеживалась почечная и мозговая тканевая оксигенация с помощью датчиков для спектроскопии в ближнем инфракрасном спектре (NIRS-мониторинг) на устройстве INVOS, Medtronic. Адекватность доставки кислорода тканям оценивалась по степени экстракции кислорода, исходя из показателей SaO_2 и SvO_2, и динамики лактата. При снижении значений NIRS менее 55% или SvO_2 менее 60% применялась интраоперационная трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови из расчета 5 мл/кг, при недостаточном эффекте трансфузия повторялась в том же объеме до достижения указанных показателей доставки кислорода тканям.

После снятия зажима с аорты всем пациентам рутинно начиналась инфузия эпинефрина в дозе 0,05 мкг/кг/мин до получения данных трансторакальной эхокардиографии, которая выполнялась сразу при поступлении в отделение интенсивной терапии.

Диагностика острого повреждения почек. Острое повреждение почек диагностировалось исходя из модифицированных педиатрических критериев KDIGO. Концентрация креатинина сыворотки исследовалась накануне операции и спустя 16 часов после операции. В данном исследовании, основываясь на критерии увеличения концентрации сывороточного креатина в 1,5 и более раз от исходного уровня, ОПП выявлено у 15 детей. Не было детей, удовлетворивших критериям ОПП по темпу диуреза.

Повреждение почек дополнительно оценивалось по концентрации биомаркеров, ассоциированных с острым повреждением почек: NGAL (ELISA Kit for Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), Cloud-Clone Corp., SEB388Hu, Китай), L-FABP (ELISA Kit for Fatty Acid Binding Protein 1, Liver (FABP1), Cloud-Clone Corp., SEB566Hu, Китай), KIM-1 (ELISA Kit for Kidney Injury Molecule 1 (Kim1), Cloud-Clone Corp., SEA785Hu, Китай), IL-18 (ELISA Kit for Interleukin 18 (IL18), Cloud-Clone Corp., SEA064Hu, Китай).

Концентрация биомаркеров исследовалась в сыворотке крови и моче в трех контрольных точках: после установки уретрального катетера (исходный уровень), через 4 часа, через 16 часов после начала искусственного кровообращения. Кровь пациентов в объеме 2 мл набиралась в пробирки с прокоагулянтом и центрифугировалась при 5 000 оборотов в течение 10 минут. Моча пациентов в объеме 2 мл набиралась в стеклянные пробирки, центрифугировалась при 3 000 оборотов в течение 5 минут. Супернатант в обоих случаях стерильным образом переливался в микроцентрифужные емкости, в течение 20 минут транспортировался в лабораторию и подвергался заморозке при температуре –70 °C для хранения.

Напряжение кислорода в моче исследовалось на газоанализаторе pHOx plus C (Nova Biomedical, США) в тех же контрольных точках: после установки уретрального катетера (исходный уровень), через 4 часа и через 16 часов после начала искусственного кровообращения. Моча объемом 1 мл набиралась в шприц через трехходовый кран с удлинительной линией, соединенной с уретральным катетером, что позволило избежать прямого контакта с атмосферным воздухом, затем в течение 10 минут доставлялась в лабораторию для измерений.

Статистический анализ

Уровень значимости для признания различий достоверными был принят на уровне $p = 0,05$. Для расчета объема выборки применялась Кокрейновская формула $n = (t^2 \times P \times Q)/e^2$, где t – значение критерия Стьюдента для заданного уровня значимости (при принятой в исследовании $p = 0,05$ соответствует 1,96), e – допустимая ошибка в процентах (принята за 10%), P – процент случаев с изучаемым признаком (принята за 26,6%), Q – процент случаев без изучаемого признака (принята за 73,4%). Согласно расчету, статистическая мощность будет достигнута при включении в исследование 75 пациентов. Дополнительная поправка на возможные потери данных в связи с исключением пациентов из исследования показывает, что 85 детей является окончательным количеством пациентов, которых необходимо включить в исследование, поэтому данные результаты являются промежуточными.

Для обработки полученных статистических данных использовали пакет программного обеспечения для статистического анализа jamovi версии 2.7.8.0. Ввиду того, что распределение большинства данных являлось близким к нормальному, (критерий Шапиро–Уилка W близкий к 0,9), применялись параметрические методы анализа. Данные представлены в виде среднего (M), ± стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ количественных переменных проводили с использованием Т-теста для независимых выборок с поправкой Уэлча. Для связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

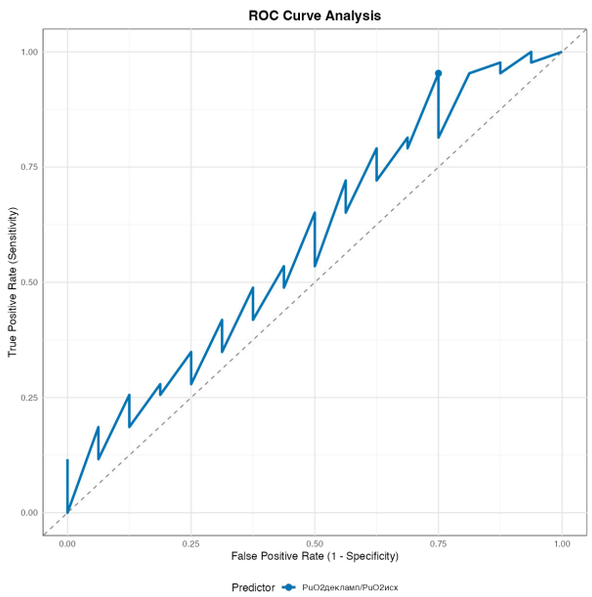
В исследование было включено 60 детей, которым выполнялась коррекция септального дефекта в условиях ИК. Основные периоперационные характеристики представлены в табл. 1.

Частота развития ОПП по модифицированным критериям KDIGO составила 26,6%. Анализируя результаты значений напряжения кислорода в моче в трех контрольных точках, не обнаружено

статистически значимой разницы между группами (табл. 2).

Корреляционный анализ уровня кислорода в моче с уровнем маркеров повреждения почек как в сыворотке, так и в моче, показал отсутствие сильных корреляционных связей с любым использованным биомаркером вне зависимости от контрольной точки.

ROC-анализ (*рисунок*) продемонстрировал возможность применения значения $PuO_{2декламп}$/$PuO_{2исх}$ для предположения о развитии ОПП с AUC 0,609 (ДИ 0,4–0,818, чувствительность 0,958, специфичность 0,308) и оптимальным пороговым значением 0,443. Иначе говоря, снижение PuO_2 в 2,2 раза по сравнению с исходным уровнем является точкой отсечения для этого показателя с точки зрения предикции риска развития ОПП.



ROC-анализ способности отношения $PuO_{2декламп}$/$PuO_{2исх}$ предсказывать риск развития ОПП
ROC-analysis of $PuO_{2декламп}$/$PuO_{2исх}$ value predict AKI devekopment risk

Обсуждение

Полученные по результатам выполненного исследования данные показали отсутствие корреляции напряжения кислорода в моче с концентрацией маркеров повреждения почек и с частотой

Таблица 1. Периоперационные характеристики пациентов.
Table 1. Perioperative patient's data

Характеристика / Parameter	Среднее / Mean	SD
Рост, см / Height, cm	77,22	18,29
Вес, кг / Weight, kg	10,05	5,55
Возраст на момент операции, мес / Age at the procedure, months	20,08	9,58
Исходная предполагаемая СКФ / Baseline eGFR	104,72	33,84
Наименьшая предполагаемая СКФ / Lowest eGFR	84,18	23,98
Прирост концентрации креатинина / Creatinine concentration growth	1,25	0,33
Длительность ИК, мин / CPB time, min	64,63	25,99
Длительность пережатия аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min	36,42	18,65
Длительность ИВЛ, час / MV time, h	9,83	13,97
Длительность нахождения в отделении интенсивной терапии, час / ICU LoS, h	25,12	47,35
Длительность госпитализации, сут / Hospital LoS, day	16,55	10,3

Примечание: *ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, подсчитана по прикроватной формуле Шварца, мл/мин/м².*
Note: *CPB – cardiopulmonary bypass; eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate (bedside Schwartz equation), mL/min/m²; ICU – Intensive Care Unit; LoS – Length of Stay; MV – Mechanical Ventilation.*

Таблица 2. Сравнение напряжения кислорода в моче в трех контрольных точках
Table 2. Urine oxygen tension comparison in three time points

Показатель / Parameter	Группа / Group	N	Среднее / Mean	SD	p
Исходное PuO_2 ($PuO_{2исх}$), мм рт. ст. / Baseline PuO_2 ($PuO_{2исх}$), mmHg	Без ОПП / Without AKI	44	112	31,062	0,056
	ОПП / AKI	16	130,846	25,41	
PuO_2 после деклампинга ($PuO_{2декламп}$), мм рт. ст. / PuO_2 after declamping ($PuO_{2декламп}$), mmHg	Без ОПП / Without AKI	44	96,184	36,503	0,885
	ОПП / AKI	16	94,3	38,117	
$PuO_{2декламп}$/ $PuO_{2исх}$	Без ОПП / Without AKI	44	0,893	0,395	0,265
	ОПП / AKI	16	0,75	0,353	
PuO_2 через 16 часов, мм рт. ст. / PuO_2 after 16 hours, mmHg	Без ОПП / Without AKI	44	118,76	28,033	0,129
	ОПП / AKI	16	132,177	23,382	

Примечание: *ОПП – острое повреждение почек; PuO_2 – напряжение кислорода в моче.*
Note: *AKI – acute kidney injury; PuO_2 – urine oxygen tension.*

развития ОПП по критериям KDIGO в любых контрольных точках. Отчасти отсутствие корреляции может быть объяснено недостаточным объемом выборки, относительно низкой частотой развития ОПП у детей с септальными пороками, сложностью интерпретации результатов, полученных на аппарате для анализа газов крови, в связи с широким диапазоном нормы, и погрешностями преаналитического этапа у данного метода. Кроме того, вклад в конечные результаты могли внести возможность интерференции результатов измерения PuO_2 с темпом диуреза, который не отслеживался в реальном времени в этом исследовании и риск носительства бактериальной флоры в мочевыводящих путях. Преимуществами исследования является разработка дизайна исследования и отлаживание работы по диагностическому поиску рисков ОПП и методов выявления этого осложнения. Несмотря на то, что было показано, что снижение уровня кислорода в моче в 2,2 раза может указывать на риск ОПП, исследование было прекращено в связи с недостаточной прогностической значимостью метода в группе педиатрических пациентов, которым выполняется кардиохирургическое вмешательство. Более перспективными методами раннего выявления почечной дисфункции у этих пациентов представляются непрерывный мониторинг PuO_2 мочи с помощью инвазивных датчиков и оценка динамики концентрации маркеров повреждения почек.

Заключение

В представленном аналитическом обзоре демонстрируется возможность применения метода оценки кислорода в моче, как суррогатного показателя медуллярной почечной оксигенации. Проведенное исследование показало, что измерение этого показателя с помощью анализатора газов крови не является оптимальным, в связи с крайне низкой прогностической ценностью метода. Учитывая ограничения данного исследования, дальнейшие исследования необходимы для получения более точных параметров и поиска оптимального метода оценки напряжения кислорода в моче, которые позволили бы выявить пороговые значения этого показателя для выявления риска развития ОПП.

Конфликт интересов

Д.Г. Балахнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.В. Стрелец заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Балахнин Дмитрий Геннадьевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации кардиохирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Ивкин Артем Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Стрелец Полина Вадимовна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-7717-9856

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Author Information Form

Balakhnin Dmitrii G., Anaesthesiologist and Intensive Care Specialist at the Department of Anaesthesia and Intensive Care in Cardiac Surgery, State Budgetary Public Health Institution N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Ivkin Artyom A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Strelets Polina V., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-7717-9856

Grigoriev Evgeny V., PhD, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

БДГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИАА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СПВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BDG – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IAA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SPV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L.N., et al. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children. Pediatric Nephrology. 2022; 37 (3): 659–665. DOI: 10.1007/s00467-021-05179-5.

2. Balakhnin D., Chermnykh I., Ivkin A., Grigoriev E. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury in Children after Cardiopulmonary Bypass. Kidney Dial. 2024; 4: 116-125. DOI: 10.3390/kidneydial4020009.

3. Van den Eynde J., Rotbi H., Gewillig M., et al. In-hospital outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Frontiers in Pediatrics. 2021; 9: 733744. DOI: 10.3389/fped.2021.733744.

4. Van den Eynde J., Salaets T., Louw J.J., et al. Persistent markers of kidney injury in children who developed acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective cohort study. Journal of the American Heart Association. 2022; 11 (7): e024266. DOI: 10.1161/JAHA.121.024266.

5. Балахнин Д.Г., Чермных И.И., Ивкин А.А., и др. Проблема диагностики острого повреждения почек у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023; 20 (6): 106–115. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-6-106-115.

6. Zheng J., Xiao Y., Yao Y., et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. Pediatric cardiology. 2013; 34 (4): 880–886. DOI: 10.1007/s00246-012-0563-6.

7. Ruf B., Bonelli V., Balling G., et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. Critical Care. 2015; 19 (1): 27. DOI: 10.1186/s13054-015-0760-9.

8. Gronda E., Palazzuoli A., Iacoviello M., et al. Renal Oxygen Demand and Nephron Function: Is Glucose a Friend or Foe? Int. J. Mol. Sci.. 2023; 24: 9957. DOI:10.3390/ijms24129957.

9. Hansell P., Welch W.J., Blantz R.C., et al.. Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013; 40 (2): 123-137. DOI: 10.1111/1440-1681.12034.

10. Damkjaer M., Vafaee M., Moller M.L., et al. Renal cortical and medullary blood flow responses to altered NO availability in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010; 299: R1449–R1455. DOI:10.1152/ajpregu.00440.2010.

11. O'Connor P.M. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006; 3: 961–967. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04475.x.

12. Evans R.G., Smith J.A., Wright C., et al. Urinary oxygen tension: a clinical window on the health of the renal medulla? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014; 306 (1): R45-50. DOI:10.1152/ajpregu.00437.2013.

13. Pannabecker T.L., Dantzler W.H. Three-dimensional architecture of inner medullary vasa recta. American journal of physiology. Renal physiology. 2006; 290 (6): F1355–F1366. DOI:10.1152/ajprenal.00481.2005.

14. Kainuma M., Kimura N., Shimada Y. Effect of acute changes in renal arterial blood flow on urine oxygen tension in dogs. Crit Care Med. 1990; 18: 309–312. DOI:10.1097/00003246-199003000-00013

15. Sgouralis I., Kett M.M., Ow C.P., et al. Bladder urine oxygen tension for assessing renal medullary oxygenation in rabbits: experimental and modeling studies. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016; 311: R532–544. DOI: 10.1152/ajpregu.00195.2016.

16. Silverton N.A., Lofgren L.R., Hall I.E., et al. Noninvasive Urine Oxygen Monitoring and the Risk of Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. Anesthesiology. 2021; 135 (3): 406–418. DOI:10.1097/ALN.0000000000003663.

17. Tanaka S., Tanaka T., Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. American journal of physiology. Renal physiology. 2014; 307 (11): F1187–F1195. DOI:10.1152/ajprenal.00425.2014

18. Ullah M.M., Basile D.P. Role of Renal Hypoxia in the Progression From Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease. Seminars in nephrology. 2019; 39 (6): 567–580. DOI:10.1016/j.semnephrol.2019.10.006

19. Pallone T.L., Edwards A., Mattson D.L. Renal medullary circulation. Comprehensive Physiology. 2012; 2 (1): 97–140. DOI:10.1002/cphy.c100036

20. Lofgren L.R., Hoareau G.L., Kuck K., et al. Noninvasive and Invasive Renal Hypoxia Monitoring in a Porcine Model of Hemorrhagic Shock. J. Vis. Exp.. 2022; 188: e64461. DOI:10.3791/64461.

21. Kitashiro S., Iwasaka T., Sugiura T., et al. Monitoring urine oxygen tension during acute change in cardiac output in dogs. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985). 1995; 79 (1): 202–204. DOI:10.1152/jappl.1995.79.1.202

22. Zhu M.Z.L., Martin A., Cochrane A.D., et al. Urinary hypoxia: an intraoperative marker of risk of cardiac surgery-associated acute kidney injury. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2018; 33 (12): 2191–2201. DOI:10.1093/ndt/gfy047

23. Noe K.M., Ngo J.P., Martin A., et al. Intra-operative and early post-operative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury: Urinary oxygen tension compared with plasma and urinary biomarkers. Clinical and experimental

pharmacology & physiology. 2022; 49 (2): 228–241. DOI:10.1111/1440-1681.13603

24. Lankadeva Y.R., Kosaka J., Evans R.G., et al. Urinary Oxygenation as a Surrogate Measure of Medullary Oxygenation During Angiotensin II Therapy in Septic Acute Kidney Injury. Critical care medicine. 2018; 46 (1): e41–e48. DOI:10.1097/CCM.0000000000002797

25. Morelli A., Rocco M., Conti G., et al. Monitoring renal oxygen supply in critically-ill patients using urinary oxygen tension. Anesthesia and analgesia. 2003; 97 (6): 1764–1768. DOI:10.1213/01.ANE.0000087037.41342.4F

26. Kato T., Kawasaki Y., Koyama K. Intermittent Urine Oxygen Tension Monitoring for Predicting Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Preliminary Prospective Observational Study. Cureus. 2021; 13 (7): e16135. DOI:10.7759/cureus.16135

27. Valente A., Sorrentino L., La Torre G., et al. Post-transfusional variation in urinary oxygen tension in surgical patients. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 2008; 35 (9): 1109–1112. DOI:10.1111/j.1440-1681.2008.04949.x

28. Kato T., Kobashi R., Watanabe F., et al. Urinary oxygen tension measurement using a 3-way silicone urinary catheter with enhanced capability for urine collection. Journal of anesthesia. 2025; 39 (2): 318–320. DOI:10.1007/s00540-025-03467-0

29. Zaharchuk G., Busse R.F., Rosenthal G., et al. Noninvasive oxygen partial pressure measurement of human body fluids in vivo using magnetic resonance imaging. Academic radiology. 2006; 13 (8): 1016–1024. DOI:10.1016/j.acra.2006.04.016

30. Wang Z.J., Joe B.N., Coakley F.V., et al. Urinary oxygen tension measurement in humans using magnetic resonance imaging. Academic radiology. 2008; 15 (11): 1467–1473. DOI:10.1016/j.acra.2008.04.013

31. Lofgren L.R., Silverton N.A., Kuck K., et al. The impact of urine flow on urine oxygen partial pressure monitoring during cardiac surgery. Journal of clinical monitoring and computing. 2023; 37 (1): 21–27. DOI:10.1007/s10877-022-00843-z

32. Ngo, J. P., Lankadeva, Y. R., Zhu, M. Z. L., et al. Factors that confound the prediction of renal medullary oxygenation and risk of acute kidney injury from measurement of bladder urine oxygen tension. Acta physiologica (Oxford, England). 2019; 227 (1): e13294. DOI:10.1111/apha.13294

33. Lee, C. J., Gardiner, B. S., Evans, R. G., et al. Predicting oxygen tension along the ureter. American journal of physiology. Renal physiology. 2021; 321 (4): F527–F547. DOI:10.1152/ajprenal.00122.2021

34. Lofgren, L., Silverton, N., Kuck, K. Combining Machine Learning and Urine Oximetry: Towards an Intraoperative AKI Risk Prediction Algorithm. Journal of clinical medicine. 2023; 12 (17): 5567. DOI:10.3390/jcm12175567

35. Shannon, M. B., Limeira, R., Johansen, D., et al. Bladder urinary oxygen tension is correlated with urinary microbiota composition. International urogynecology journal. 2019; 30 (8): 1261–1267. DOI:10.1007/s00192-019-03931-y

REFERENCES

1. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L.N., et al. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children. Pediatric Nephrology. 2022; 37 (3): 659–665. DOI: 10.1007/s00467-021-05179-5.

2. Balakhnin D., Chermnykh I., Ivkin A., Grigoriev E. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury in Children after Cardiopulmonary Bypass. Kidney Dial. 2024; 4: 116-125. DOI: 10.3390/kidneydial4020009.

3. Van den Eynde J., Rotbi H., Gewillig M., et al. In-hospital outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Frontiers in Pediatrics. 2021; 9: 733744. DOI: 10.3389/fped.2021.733744.

4. Van den Eynde J., Salaets T., Louw J.J., et al. Persistent markers of kidney injury in children who developed acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective cohort study. Journal of the American Heart Association. 2022; 11 (7): e024266. DOI: 10.1161/JAHA.121.024266.

5. Balakhnin D. G., Chermnykh I. I., Ivkin A. A., et al. The problem of the diagnosis of acute kidney injury in children operated under the conditions of artificial circulation. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2023; 20(6): 106–115. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-6-106-115.

6. Zheng J., Xiao Y., Yao Y., et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. Pediatric cardiology. 2013; 34 (4): 880–886. DOI: 10.1007/s00246-012-0563-6.

7. Ruf B., Bonelli V., Balling G., et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. Critical Care. 2015; 19 (1): 27. DOI: 10.1186/s13054-015-0760-9.

8. Gronda E., Palazzuoli A., Iacoviello M., et al. Renal Oxygen Demand and Nephron Function: Is Glucose a Friend or Foe? Int. J. Mol. Sci.. 2023; 24: 9957. DOI:10.3390/ijms24129957.

9. Hansell P., Welch W.J., Blantz R.C., et al.. Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013; 40 (2): 123-137. DOI: 10.1111/1440-1681.12034.

10. Damkjaer M., Vafaee M., Moller M.L., et al. Renal cortical and medullary blood flow responses to altered NO availability in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010; 299: R1449–R1455. DOI:10.1152/ajpregu.00440.2010.

11. O'Connor P.M. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006; 3: 961–967. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04475.x.

12. Evans R.G., Smith J.A., Wright C., et al. Urinary oxygen tension: a clinical window on the health of the renal medulla? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014; 306 (1): R45-50. DOI:10.1152/ajpregu.00437.2013.

13. Pannabecker T.L., Dantzler W.H. Three-dimensional architecture of inner medullary vasa recta. American journal of physiology. Renal physiology. 2006; 290 (6): F1355–F1366. DOI:10.1152/ajprenal.00481.2005.

14. Kainuma M., Kimura N., Shimada Y. Effect of acute changes in renal arterial blood flow on urine oxygen tension in dogs. Crit Care Med. 1990; 18: 309–312. DOI:10.1097/00003246-199003000-00013

15. Sgouralis I., Kett M.M., Ow C.P., et al. Bladder urine oxygen tension for assessing renal medullary oxygenation in rabbits: experimental and modeling studies. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016; 311: R532–544. DOI: 10.1152/ajpregu.00195.2016.

16. Silverton N.A., Lofgren L.R., Hall I.E., et al. Noninvasive Urine Oxygen Monitoring and the Risk of Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. Anesthesiology. 2021; 135 (3): 406–418. DOI:10.1097/ALN.0000000000003663.

17. Tanaka S., Tanaka T., Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. American journal of physiology. Renal physiology. 2014; 307 (11): F1187–F1195. DOI:10.1152/ajprenal.00425.2014

18. Ullah M.M., Basile D.P. Role of Renal Hypoxia in the Progression From Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease. Seminars in nephrology. 2019; 39 (6): 567–580. DOI:10.1016/j.semnephrol.2019.10.006

19. Pallone T.L., Edwards A., Mattson D.L. Renal medullary

circulation. Comprehensive Physiology. 2012; 2 (1): 97–140. DOI:10.1002/cphy.c100036

20. Lofgren L.R., Hoareau G.L., Kuck K., et al. Noninvasive and Invasive Renal Hypoxia Monitoring in a Porcine Model of Hemorrhagic Shock. J. Vis. Exp.. 2022; 188: e64461. DOI:10.3791/64461.

21. Kitashiro S., Iwasaka T., Sugiura T., et al. Monitoring urine oxygen tension during acute change in cardiac output in dogs. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985). 1995; 79 (1): 202–204. DOI:10.1152/jappl.1995.79.1.202

22. Zhu M.Z.L., Martin A., Cochrane A.D., et al. Urinary hypoxia: an intraoperative marker of risk of cardiac surgery-associated acute kidney injury. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2018; 33 (12): 2191–2201. DOI:10.1093/ndt/gfy047

23. Noe K.M., Ngo J.P., Martin A., et al. Intra-operative and early post-operative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury: Urinary oxygen tension compared with plasma and urinary biomarkers. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 2022; 49 (2): 228–241. DOI:10.1111/1440-1681.13603

24. Lankadeva Y.R., Kosaka J., Evans R.G., et al. Urinary Oxygenation as a Surrogate Measure of Medullary Oxygenation During Angiotensin II Therapy in Septic Acute Kidney Injury. Critical care medicine. 2018; 46 (1): e41–e48. DOI:10.1097/CCM.0000000000002797

25. Morelli A., Rocco M., Conti G., et al. Monitoring renal oxygen supply in critically-ill patients using urinary oxygen tension. Anesthesia and analgesia. 2003; 97 (6): 1764–1768. DOI:10.1213/01.ANE.0000087037.41342.4F

26. Kato T., Kawasaki Y., Koyama K. Intermittent Urine Oxygen Tension Monitoring for Predicting Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Preliminary Prospective Observational Study. Cureus. 2021; 13 (7): e16135. DOI:10.7759/cureus.16135

27. Valente A., Sorrentino L., La Torre G., et al. Post-transfusional variation in urinary oxygen tension in surgical patients. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 2008; 35 (9): 1109–1112. DOI:10.1111/j.1440-1681.2008.04949.x

28. Kato T., Kobashi R., Watanabe F., et al. Urinary oxygen tension measurement using a 3-way silicone urinary catheter with enhanced capability for urine collection. Journal of anesthesia. 2025; 39 (2): 318–320. DOI:10.1007/s00540-025-03467-0

29. Zaharchuk G., Busse R.F., Rosenthal G., et al. Noninvasive oxygen partial pressure measurement of human body fluids in vivo using magnetic resonance imaging. Academic radiology. 2006; 13 (8): 1016–1024. DOI:10.1016/j.acra.2006.04.016

30. Wang Z.J., Joe B.N., Coakley F.V., et al. Urinary oxygen tension measurement in humans using magnetic resonance imaging. Academic radiology. 2008; 15 (11): 1467–1473. DOI:10.1016/j.acra.2008.04.013

31. Lofgren L.R., Silverton N.A., Kuck K., et al. The impact of urine flow on urine oxygen partial pressure monitoring during cardiac surgery. Journal of clinical monitoring and computing. 2023; 37 (1): 21–27. DOI:10.1007/s10877-022-00843-z

32. Ngo, J. P., Lankadeva, Y. R., Zhu, M. Z. L., et al. Factors that confound the prediction of renal medullary oxygenation and risk of acute kidney injury from measurement of bladder urine oxygen tension. Acta physiologica (Oxford, England). 2019; 227 (1): e13294. DOI:10.1111/apha.13294

33. Lee, C. J., Gardiner, B. S., Evans, R. G., et al. Predicting oxygen tension along the ureter. American journal of physiology. Renal physiology. 2021; 321 (4): F527–F547. DOI:10.1152/ajprenal.00122.2021

34. Lofgren, L., Silverton, N., Kuck, K. Combining Machine Learning and Urine Oximetry: Towards an Intraoperative AKI Risk Prediction Algorithm. Journal of clinical medicine. 2023; 12 (17): 5567. DOI:10.3390/jcm12175567

35. Shannon, M. B., Limeira, R., Johansen, D., et al. Bladder urinary oxygen tension is correlated with urinary microbiota composition. International urogynecology journal. 2019; 30 (8): 1261–1267. DOI:10.1007/s00192-019-03931-y

Для цитирования: *Балахнин Д.Г., Ивкин А.А., Стрелец П.В., Григорьев Е.В. Измерение напряжения кислорода в моче как ранняя диагностическая опция при остром повреждении почек, ассоциированном с кардиохирургией у детей. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 115-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-115-125*

To cite: *Balakhnin D.G., Ivkin A.A., Strelets P.V., Grigoriev E.V. Urine oxygen tension measurement as an early diagnostic tool in children with cardiac surgery associated acute kidney injury. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 115-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-115-125*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-126-135

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КЕТАМИНА НА КЛЕТОЧНУЮ МОДЕЛЬ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ И ЕГО НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ РОЛИ У ДЕТЕЙ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

А.А. Ивкин[1], Е.Д. Хилажева[2], А.И. Мосягина[2], А.А. Михайлова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

• Данная статья посвящена исследованию влияния кетамина на клеточную модель нейроваскулярной единицы при моделировании условий, подобных кардиохирургической операции.

Цель	Выявить эффекты кетамина на клеточную модель нейроваскулярной единицы в условиях моделирования гипоксии и действия ИЛ-6.
Материалы и методы	Сформирована модель нейроваскулярной единицы (НВЕ) *in vitro*, состоящая из нейронов, астроцитов и эндотелиоцитов. Условиями нормоксии являлось содержание кислорода в среде 20%, гипоксии – 4%. Для выявления потенциальных эффектов кетамина на культуру нейроваскулярной единицы клетки культивировали с сывороткой, полученной от трёх групп пациентов с различными схемами применения: после инфузии кетамина на протяжении 16 часов в дозе 0,1 мг/кг/час, в дозе 0,3 мг/кг/час и от пациентов, которым не проводилась инфузия кетамина. Все три группы клеток далее были инкубированы в условиях нормоксии и гипоксии с дальнейшим определением интенсивности флюоресценции окклюдина-1, клаудина-5 и экспрессии.
Результаты	Интенсивность флуоресценции окклюдина-1 и клаудина-5 не отличалась между группами с различным содержанием кетамина и контрольной группой; в условиях гипоксии изменений не произошло. Интенсивность флуоресценции для экспрессии рецепторов интерлейкина-1 и интерлейкина-6 снизилась в группе с применением кетамина, с увеличением дозы кетамина эффект усиливался. В условиях гипоксии снижение интенсивности флуоресценции было более выраженным.
Заключение	Воздействие кетамина на клетки НВЕ в эксперименте *in vitro* не оказало значимого влияния на экспрессию белков плотных контактов в условиях нормоксии и гипоксии, однако привело к снижению экспрессии рецепторов интерлейкинов, которое было дозозависимым и более выраженным после воздействия гипоксии на клетки НВЕ.

Ключевые слова	Нейроваскулярная единица • Кетамин • Нейропротекция • Врожденные пороки сердца

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Артём Александрович Ивкин, aai-tema@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Artem A. Ivkin, aai-tema@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

INVESTIGATION OF KETAMINE EFFECTS ON A CELLULAR MODEL OF THE NEUROVASCULAR UNIT AND ITS NEUROPROTECTIVE ROLE IN CHILDREN UNDERGOING CARDIAC SURGERY

A.A. Ivkin[1], E.D. Khilazheva[2], A.I. Mosyagina[2], A.A. Mikhailova[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

• This article is devoted to the study of the effect of ketamine on the cellular model of the neurovascular unit in modeling conditions similar to cardiac surgery.

Aim	To reveal the effects of ketamine on the cell model of the neurovascular unit within hypoxia and the impact of IL-6.
Methods	An in vitro neurovascular unit (NVE) model consisting of neurons, astrocytes, and endotheliocytes has been formed. The normoxia conditions were the oxygen fraction in the medium of 20%, hypoxia – 4%. To identify the effect of ketamine on the culture of the neurovascular unit, cells were cultured with serum obtained from three groups of patients at different points: after ketamine infusion for 16 hours at a dose of 0.1 mg/kg/hour, at a dose of 0.3 mg/kg/hour, and from patients who did not receive ketamine infusion. All three groups of cells were further cultured under conditions of normoxia and hypoxia.
Results	The fluorescence intensity of occludin-1 and claudin-5 did not differ between the groups with different ketamine levels and the control group, and there were no changes under hypoxic conditions. The fluorescence intensity for the expression of interleukin-1 and interleukin-6 receptors decreased in the ketamine group, and the effect increased with increasing ketamine dose. Under hypoxic conditions, the decrease in fluorescence intensity was more significant.
Conclusion	The effect of ketamine on NVU cells in an in vitro experiment did not significantly affect the expression of tight junction proteins under conditions of normoxia and hypoxia, however, it led to decreasing expression of interleukin receptors, which was more significant after exposure to hypoxia on NVU cells.
Keywords	Neurovascular unit • Ketamine • Cerebral protection • Cjngenital heart defects

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ВПС – врождённые пороки сердца
ИК – искусственное кровообращение
СВО – системный воспалительный ответ
НВЕ – нейроваскулярная единица, рецепторы интерлейкина-1 – (ILR1), рецепторы интерлейкина-6 – (ILR6)

Введение

Кардиохирургические вмешательства у детей, особенно с использованием искусственного кровообращения, сопровождаются рядом факторов, негативно влияющих на центральную нервную систему. Основными из них являются ишемия и реперфузия, гипоксия, гипотермия, а также системное воспаление, инициируемое контактом крови с поверхностью экстракорпорального контура. Эти патологические процессы приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера, активации глиальных клеток, образованию свободных радикалов и цитокинов, что в совокупности способствует развитию нейронального повреждения, когнитивных нарушений и долгосрочной церебральной дисфункции у детей [1–4].

Имеется необходимость поиска эффективных нейропротекторных стратегий, способных минимизировать повреждения мозга и снизить вероятность ухудшения когнитивные функции. Одним из перспективных препаратов в этом направлении является кетамин – анестетик с уникальными свойствами,

включающими антагонистическую активность к NMDA-рецепторам, что позволяет ему реализовывать нейропротективное действие. Механизм нейропротекции кетамина связан с блокадой возбуждающих глутаматных сигналов, что снижает образование свободных радикалов, уменьшает кальциевую нагрузку на нейроны и подавляет каскады апоптоза и воспаления в ткани мозга [5, 6]. Также имеются экспериментальные данные о лимитирующем влиянии кетамина на нейровоспаление посредством блокады TLR4/MAPK/NF-κB [7], а также его способности к увеличению экспрессии мозгового нейротрофического фактора и улучшению процессов нейропластичности [8]. Свойства кетамина к ингибированию нейровоспаления посредством активации мозгового нейротрофического фактора подтверждаются и другим исследованием, проведенным на мышах с моделированием септичсекой энцефалопатии [9]. Данные другого исследования показали также, что низкие дозы кетамина могут оказывать нейропротекторное действие путем активации α7-nAChR-опосредованного холинергического противовоспалительного пути [10].

Таким образом, использование кетамина в кардиохирургии у детей представляет собой перспективный подход к снижению риска церебральных повреждений, обусловленных ишемическими и воспалительными механизмами, и может способствовать сохранению когнитивных функций в послеоперационном периоде. Проведенные нами ранее клинические исследования также подтверждают эти данные [11].

Однако, на сегодняшний момент в мире существует дефицит фундаментальных исследований, посвященных нейропротекторным свойствам кетамина. Результаты таких экспериментальных работ не могут быть транслированы напрямую в практику. Тем не менее, неоспоримым преимуществом такого типа исследований является отсутствие рисков для пациента, и потому становится возможным моделирование любого набора негативных факторов, повреждающих головной мозг для того, чтобы выявить все возможности применения кетамина для нейропротекции.

Таким образом, **целью данного исследования** было выявить эффекты кетамина на клеточную модель нейроваскулярной единицы после воздействия гипоксии и моделированного действия системного воспаления.

Материалы и методы

С целью изучения влияния кетамина в условиях системного воспалительного ответа и гипоксии на головной мозг при кардиохирургических операциях было проведено экспериментальное исследование с использованием модели нейроваскулярной единицы.

На данном этапе исследования методом рандомизации с помощью генератора случайных чисел было отобрано по 3 образца сыворотки из коллекции биологического материала: из исследуемой группы 1 (пациенты, которым проводилась инфузия кетамина в на протяжении 16 часов после оперативного вмешательства в дозе 0,1 мг/кг), из исследуемой группы 2 (пациенты, которым проводилась инфузия кетамина на протяжении 16 часов после оперативного вмешательства в дозе 0,3 мг/кг) и из контрольной группы (пациенты, не получавшие кетамин). Критерии включения: хирургическая коррекция дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения, возраст от 1 месяца до 7 лет, наличие информированного согласия, подписанного законным представителем ребенка. Критерии и исключения: экстренная операция, наличие анемии, гипотермический режим искусственного кровообращения, десатурация в периоперационном периоде, другие врождённые пороки сердца, заболевания центральной нервной системы, имплантированный электрокардиостимулятор, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или периоперационном периоде, острые инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания, хирургические осложнения после операции. Общее число пациентов, от которых методом рандомизации была набрана сыворотка, составило 85 человек. Возраст пациентов – от 1 мес. до 6,5 лет (13 [9–23] мес.), масса тела от 3,3 до 21,5 кг (8,7 [6,9–11,0] кг). Всем пациентам операции были проведены на базе ФГБНУ НИИ КПССЗ. Замороженная сыворотка была транспортирована с соблюдением температурной цепи в ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. В лаборатории ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России была разработана модель повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях на основе клеточной модели нейроваскулярной единицы, которая культивировалась в условиях, аналогичных интраоперационным. Для этой цели были приготовлены материалы нейроваскулярной единицы и подвергнуты инкубации с сывороткой пациентов контрольной и исследуемой групп посредством следующих этапов.

1. Получение первичных культур клеток головного мозга *in vitro*

Использовались первичные культуры клеток эндотелия, астроцитов и нейронов головного мозга, полученных из крыс линии Wistar. Животные содержались в клетках со свободным доступом к корму и воде. Температура поддерживалась постоянно – 21 ± 1 °C. Световой цикл составил 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проводились в соответствии с соблюдением принципов гуманно-

сти, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/EC). Общее количество животных n = 6.

1.1. Выделение церебральных эндотелиоцитов проводилось по модифицированному протоколу Y. Liu et al., 2013. Выделение головного мозга с последующим удалением оболочек мозга и крупных церебральных сосудов осуществлялось путем роллинга на фильтровальной бумаге, с последующим отделением коры головного мозга. Оставшиеся крупные сосуды удаляли в холодном растворе Хенкса (ПанЭко, Россия). Кора мелко иссекалась до размеров 1 мм^3 с впоследствии центрифугировалась в 15 мл пробирке. Время центрифугирования при комнатной температуре – 3 минуты при 150g.

После удаления надосадочной жидкости добавляли к осадку в двукратном объеме 25% FBS (Fetal Bovine Serum, HyClone, South America) и проводили тритурирование. После тритурирования проводили центрифугирование гомогената при 600g в течении 10 минут.

После центрифугирования собирали нижний слой и помещали его чистую 15 мл пробирку. Трижды повторяли тритурирование и центрифугирование. Далее проводили обработку пеллета ферментами в двукратном объеме – 0,1% коллагеназа II (ПанЭко, Россия) в течение 30 минут при +37 ºС. По окончании ферментации образцы подвергали ресуспензированию и центрифугированием при 150g в течение 5 минут.

Полученные фрагменты культивировали +37 ºС, 5% CO_2 в культуральных флаконах с адгезивным покрытием (Gelatin Solution0,1%. Biological Industries, США). Состав культуральной среды: DMEM (ПанЭко, Россия) + 20% FBS (ПанЭко, Россия), 3 мг/мл глюкозы (Sigma-Aldrich), 0,58 мг/мл глутамина (Sigma-Aldrich), 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина (HyClone, South America).

Культуральную среду меняли каждые 72 часа. После достижении 90–95% конфлюентности культуральная среда удалялась. Клетки промывались трижды раствором Хенкса (ПанЭко, Россия), после чего проводили трипсинизацию культур клеток (0,25% трипсин и ЭДТА (ПанЭко, Россия), с последующим сбором клеток отмыванием.

1.2. Выделение и культивирование нейросфер. После декапитации животных производили забор головного мозга. Выделенный мозг переносился в ледяной раствор глюкозы в PBS. Выделяли гиппокамп, стенки боковых желудочков, которые иссекались до размеров 1 мм^3. Выделенную ткань помещали в свежий раствор 2% глюкозы в PBS и после осаждения ткани удаляли супернатант.

Оставшуюся ткань ресуспензировали в 1 мл среды NeuroCult NS-A Proliferation (StemCell, USA). Проводили тритурацию до состояния однородной суспензии и добавляли еще 1 мл свежей среды NeuroCult NS-A Proliferation. Через 3 минуты, после осаждения неразделенных кусочков ткани собирали супернатант и центрифугировали при 150 g в течение 5 минут. Полученные клетки в количестве 1 млн клеток/мл высевали в культуральные флаконы. Через 24–48 часов наблюдали образование нейросфер.

1.3. Получение астроцитов и нейронов осуществляли из полученных нейросфер путем направленной дифференцировки в астроциты и нейроны. Дифференцировку нейросфер в астроциты проводили в среде Astrocyte Medium (ScienCell, США) следующего состава. Через 10 суток наблюдали образование монослоя астроцитов. Дифференцировку нейросфер в нейроны проводили в среде Neuronal Medium (ScienCell, США). Через 12–14 суток наблюдали образование нейронов.

1.4. Формирование модели HBE *in vitro*.

На дно лунок 96-луночного культурального планшета (Corning-Costar, США) помещали смесь эндотелиоцитов, астроцитов и нейронов. Смесь клеток культивировали в среде, состоящей из DMEM с 10% FBS, глутамином, смесью антибиотиков при 37 °C с 5% CO_2. После формирования клеточной модели HBE проводили основные эксперименты.

2. Формирование экспериментальных групп

В начале эксперимента проводилась инкубация клеток HBE с сывороткой, забранной у пациентов, включённым в исследование ранее согласно критериям включения и исключения, сразу же после завершения искусственного кровообращения на протяжении 30 минут, в условиях гипоксии (N_2 – 96%, O_2 – 4%) и нормотермии, на протяжении 30 минут. Это позволило смоделировать для HBE условия, подобные тем, которые возникают на этапе искусственного кровообращения при кардиохирургической операции в виде гипоксического повреждения и действия системного воспаления. После этого, в условиях нормального кислородного статуса (N_2 – 75%, O_2 – 20%, CO_2 – 5%) и нормотермии, клетки HBE культивировали в среде с добавлением 10% сыворотки, забранной у пациентов, в течение 1 часа согласно сформированным группам.

Таким образом, были сформированные экспериментальные группы:

1. Группа «Контроль» – клетки, культивированные с контрольной сывороткой.

2. Группа «Кетамин 0,1» – клетки, культивированные с сывороткой пациентов, которым проводилась инфузия кетамина 0,1 мг/кг/час.

3. Группа «Кетамин 0,3» – клетки, культивированные с сывороткой пациентов, которым проводилась инфузия кетамина 0,3 мг/кг/час.

Количество повторностей эксперимента – 10.

3. Иммуноцитохимические исследования

Для регистрации целевых молекул-маркеров использовали метод двойного непрямого иммуноцитохимического окрашивания согласно протоколу фирмы-изготовителя антител. Клетки фиксировали 4% раствором формальдегида в PBS в течение 15 минут. Пермеабилизацию проводили 0,25% раствором Triton X-100 в PBS в течение 5 мин при комнатной температуре. Блокирование неспецифического связывания проводили в 10% растворе BSA в PBS в течение 30 минут при 37 °C. Были использованы первичные антитела к GFAP (ab4648, Abcam), NeuN (ABN78, Merck Millipore), VWF (LS-B4034, LSBio), Claudin-5 (AF0130, Affinity Biosciences), ZO1 (AF5145, Affinity Biosciences), Interleukin-1 Receptor Type I (PAA066Ra01, Cloud-Clone Corp), Interleukin-6 Receptor (DF2530, Affinity Biosciences), TNF Receptor I (AF0282, Affinity Biosciences), TNF Receptor II (AF0364, Affinity Biosciences). Первичные антитела использовали в рабочем разведении 1:200. Время инкубации с первичными антителами составило 18 часов при 4 ºC. Вторичные антитела, меченые FITC (SAA544Rb58, Cloud-Clone Corp.), использовали в разведении 1:400, время инкубации составляло 2 часа при 37 ºC.

Микроскопию клеток осуществляли на флуоресцентном микроскопе ZOE (Bio-Rad, США). Выполняли подсчет интенсивности флуоресценции исследуемых маркеров с помощью программного обеспечения ImageJ.

Репрезентативные снимки иммуноцитохимического окрашивания на специфические маркеры нейронов (NeuN), астроцитов (GFAP) и эндотелиоцитов (VWF) представлены на рис. 1.

Графически дизайн исследования представлен на рис. 2.

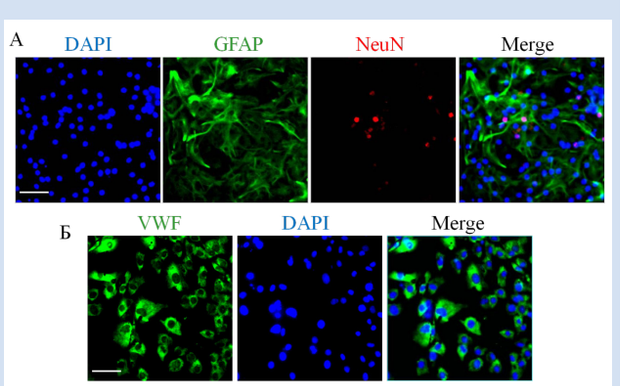


Рисунок 1. Репрезентативные снимки иммуноцитохимического окрашивания (*A*) экспрессия маркера астроцитов GFAP (зеленый) и маркера нейронов NeuN (красный), (*B*) экспрессия маркера эндотелиоцитов VWF (зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий). Шкала 50 мкм

Figure 1. Representative images of immunocytochemical staining (*A*) expression of astrocyte marker GFAP (green) and neuron marker NeuN (red), (*B*) expression of endotheliocyte marker VWF (green). The cell nuclei are stained with DAPI (blue). The scale is 50 microns

4. Статистический анализ

Данные обрабатывали статистически с помощью программы BioStat Pro 5.9.8. Данные в тексте, таблицах и на рисунках представили в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей, так как большинство данных имело характер распределения, отличный от нормального (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$). Количественные переменные сравнивали с использованием одностороннего критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления значимых отличий в нескольких независимых группах применяли критерий Краскела-Уоллеса. Для сравнения нескольких групп использовали поправку Бонферони. Влияние кетамина в сыворотке на HBE оценивали в двух исследуемых и одной контрольная группе, значимость различий составила 0,017.

Результаты

При анализе экспрессии белков плотных контактов было выявлено статистически значимое снижение экспрессии клаудина-5 при воздействии гипоксии на клетки HBE *in vitro*. Так, интенсивность флуоресценции клаудина-5 после воздействия гипоксии во всех экспериментальных группах оказалась ниже в 1,7–2,2 раза ($p = 0,0009$), чем в группах, культивируемых в условиях нормоксии (табл. 1). Культивирование клеток HBE в присутствии сыворотки, содержащей кетамин, не привело к статистически значимым изменениям уровней флуоресценции клаудина-5 ни в условиях нормоксии, ни в условиях гипоксии. Репрезентитавные снимки иммуноокрашивания на клаудин-5 представлены на рис. 3.

Анализ экспрессии белка плотных контактов окклюдина-1 показал изменения, аналогичные таковым у клаудина-5. Интенсивность флуоресценции окклюдина-1 после воздействия гипоксии во всех



Рисунок 2. Дизайн исследования

Figure 2. Study design

экспериментальных группах оказалась ниже в 1,3–1,4 раза (p = 0,0009), чем в группах, культивируемых в условиях нормоксии (табл. 2). Воздействие кетамина на клетки HBE также не вызвало значимых изменений в экспрессии окклюдина-1, как в условиях нормоксии, так и в условиях гипоксии. Репрезентитавные снимки иммуноокрашивания на окклюдин-1 представлены на рис. 4.

При исследовании экспрессии рецепторов интерлейкина-1 (ILR1) было выявлено статистически значимое воздействие кетамина в сыворотке на экспрессию ILR1 (табл. 3). Так, в условиях нормоксии интенсивность флуоресценции рецепторов снизилась с 25,28 у.е. до 15,90 у.е. в группе с низкой концентрацией кетамина (p = 0,0008) и до 12,55 у.е. в группе с более высокой концентрацией кетамина (p = 0,0008).

После перенесенной гипоксии кетамин оказал аналогичное влияние на клетки HBE: интенсивность флуоресценции снизилась с 35,50 у.е. в контроле до 27,05 у.е. в группе с низкой концентрацией кетамина (p = 0,0008) и до 19,75 у.е. в группе с более высокой концентрацией кетамина (p = 0,0008). Репрезентитавные снимки иммуноокрашивания на рецепторы интерлейкина-1 представлены на рис. 5.

Аналогичные изменения вызвало влияние гипоксии на экспрессию рецепторов интерлейкина-6

Таблица 1. Экспрессия клаудина-5, у.е.
Table 1. Claudin-5 expression, c.u.

	Контроль / Control	0,1 мг / 0.1 mg	0,3 мг / 0.3 mg	p
Нормоксия / Normoxia	13,09 [12,48–14,26]	11,76 [10,20–12,33]	12,47 [10,95–13,05]	p = 0,1755
Гипоксия / hypoxia	5,82 [5,45–6,09]	6,02 [5,56–6,81]	5,69 [5,20–6,05]	p = 0,6508
	p = 0,0009	p = 0,0009	p = 0,0009	

Таблица 2. Экспрессия окклюдина-1, у.е
Table 2. Occludin-1 expression, c.u.

	Контроль / Control	0,1 мг / 0.1 mg	0,3 мг / 0.3 mg	p
Нормоксия / Normoxia	26,82 [25,31–28,36]	26,55 [26,02–29,16]	27,18 [26,14–30,31]	p = 0,8094
Гипоксия / Hypoxia	20,15 [19,18–22,17]	18,35 [17,84–20,99]	19,22 [18,32–21,95]	p = 0,4216
	p = 0,0030	p = 0,0009	p = 0,0009	

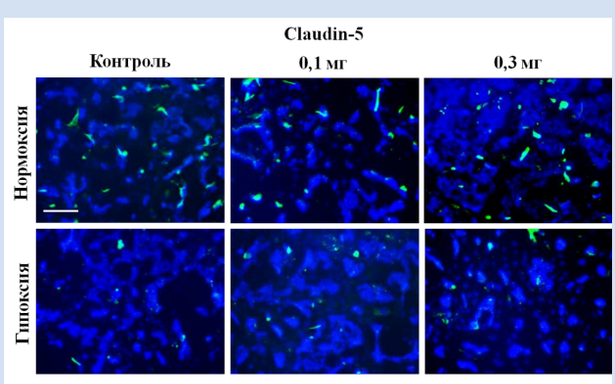


Рисунок 3. Репрезентативные снимки экспрессии клаудина-5 (зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий). Шкала 100 мкм
Figure 3. Representative images of claudin-5 expression (green). The cell nuclei are stained with DAPI (blue). The scale is 100 microns

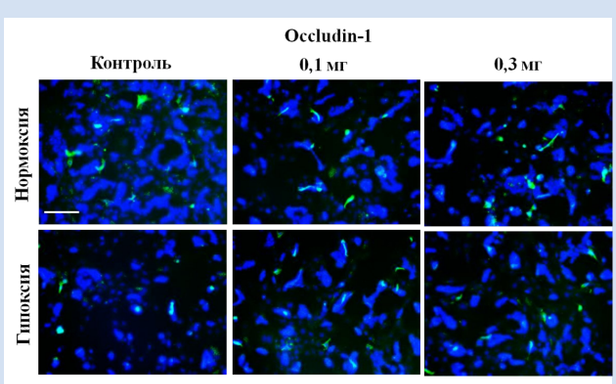


Рисунок 4. Репрезентативные снимки экспрессии окклюдина-1 (зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий). Шкала 100 мкм
Figure 4. Representative images of occludin-1 expression (green). The cell nuclei are stained with DAPI (blue). The scale is 100 microns

Таблица 3. Экспрессия рецепторов интерлейкина-1, у.е
Table 3. ILR-1 expression, c.u.

	Контроль / Control	0,1 мг / 0.1 mg	0,3 мг / 0.3 mg	p
Нормоксия / Normoxia	25,28 [23,65–26,08]	15,90 [15,45–16,58]	12,55 [11,98–13,21]	p_1–p_2 = 0,0008 p_1–p_3 = 0,0008 p_2–p_3 = 0,0008
Гипоксия / Hypoxia	35,50 [34,63–36,95]	27,05 [26,08–28,55]	19,75 [18,93–20,45]	p_1–p_2 = 0,0008 p_1–p_3 = 0,0008 p_2–p_3 = 0,0008
	p = 0,0004	p = 0,0004	p = 0,0004	

(ILR6): в группе гипоксии интенсивность флуоресценции ILR6 оказалась в 1,7–2,3 раза выше, чем при нормоксии (p = 0,0004) (табл. 4). Однако влияние кетамина в сыворотке на экспрессию ILR6 оказалось более выраженным после перенесенной гипоксии. Так, в условиях нормоксии статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции ILR6 не наблюдалось. После перенесенной гипоксии интенсивность флуоресценции ILR6 снизилась с 25,0 у.е. в контроле до 18,85 у.е. в группе с низкой концентрацией кетамина (p = 0,0004) и до 15,1 у.е. в группе с более высокой концентрацией кетамина (p = 0,0006). Репрезентитавные снимки иммуноокрашивания на рецепторы интерлейкина-6 представлены на рис. 6.

Обсуждение

Полученные результаты подтвердили данные клинических исследований, в том числе и нашего коллектива, об отсутствии его негативного влияния на компоненты нейроваскулярной единицы. Кроме того, выявлена роль кетамина в ограничении нейровоспаления, что выражалось в его способности к снижению экспрессии рецепторов интерлейкина. Вероятно, исследования по направлению лимитирования кетамином нейровоспаления и системного воспаления будут перспективными, учитывая выраженность этих процессов вследствие применения ИК при кардиохирургических операциях [12].

Важным аспектом данного исследования было то, что оно проведено не на пациентах, а на клеточной модели. Такой тип исследований имеет ряд преимуществ [13–15]:

• Возможность проведения детального изучения молекулярных и клеточных механизмов действия препаратов;

• Высокая контролируемость условий эксперимента, что позволяет точно моделировать отдельные патологические факторы (например, гипоксию, воздействие системного воспаления);

• Отсутствие этических ограничений и опасности для пациента.

Однако, стоит отметить и ограничение исследования:

• Ограниченная воспроизводимость систем, отсутствие системной регуляции и межорганных взаимодействий;

• Неучет влияния системных факторов, таких как иммунный ответ, метаболизм и гемодинамика;

• Невозможность полностью моделировать клиническую картину оперативного вмешательства, что снижает переносимость трансляцию результатов на пациентов.

Все перечисленные недостатки необходимо учитывать и понимать, что полученные нами результаты не могут быть напрямую транслированы в практику, однако, они предоставляют дополнительное подтверждение нейропротекторных свойств кетамина и его способности к ограничению нейровоспаления. При этом, клинические исследования перечис-

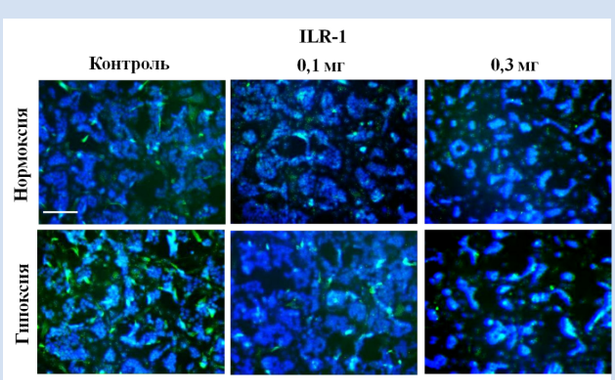


Рисунок 5. Репрезентативные снимки экспрессии рецепторов интерлейкина-1 (зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий). Шкала 100 мкм
Figure 5. Representative images of interleukin-1 receptor expression (green). The cell nuclei are stained with DAPI (blue). The scale is 100 microns

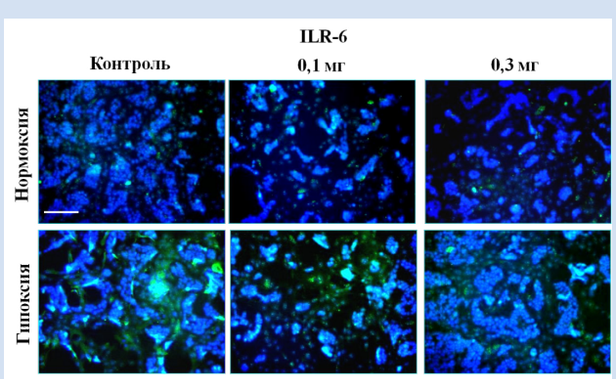


Рисунок 6. Репрезентативные снимки экспрессии рецепторов интерлейкина-6 (зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий). Шкала 100 мкм
Figure 6. Representative images of interleukin-6 receptor expression (green). The cell nuclei are stained with DAPI (blue). The scale is 100 microns

Таблица 4. Экспрессия рецепторов интерлейкина-6, у.е.
Table 4. ILR-6 expression, c.u.

	Контроль / Control	0,1 мг / 0.1 mg	0,3 мг / 0.3 mg	p
Нормоксия / Normoxia	10,43 [9,81–10,97]	9,95 [9,15–10,45]	9,40 [9,08–9,93]	p = 0,0628
Гипоксия / Hypoxia	25,05 [24,58–25,33]	18,85 [18,43–19,75]	15,1 [14,58–16,28]	p_1–p_2 = 0,0004 p_1–p_3 = 0,0004 p_2–p_3 = 0,0006
	p = 0,0004	p = 0,0004	p = 0,0004	

ленных качеств кетамина, конечно, проводились и ранее. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали, что применение кетамина в периоперационном периоде у детей снижает проявления делирия и когнитивных нарушений. В исследовании Ashraf Arafat Abdelhalim от 2024 года, у детей после аденоидэктомии, было установлено, что введение кетамина в дозе 0,5 мг/кг в конце операции снижает риск развития ажитации в послеоперационном периоде наравне с введением фентанила в дозе 1 мкг/кг, при этом не происходило задержки восстановления сознания [16]. Аналогичные результаты при подобной операции получены и в другом исследовании [17]. При этом авторы отмечают, что эффективная нейропротекторная активность кетамина наблюдалась как при введении 0,25 мг/кг, так и 0,5 мг/кг без различий в эффектах между группами. Данные о нейропротекторном потенциале кетамина подтверждаются и в систематическом обзоре о влиянии различных видов анестезии на возникновение ажитации [18]. Тем не менее, несмотря на достаточное количество работ по влиянию кетамина на головной мозг пациентов детского возраста, отмечается явный недостаток таких работ на популяции кардиохирургических пациентов, что повышает актуальность проведенного нами исследования. Необходимы дополнительные крупные исследования, как клинические, так и экспериментальные, для подтверждения эффективности и безопасности применения кетамина в этой области.

Заключение

Воздействие кетамина на клетки HBE в эксперименте *in vitro* не оказало значимого влияния на экспрессию белков плотных контактов в условиях нормоксии и гипоксии, однако привело к снижению экспрессии рецепторов интерлейкинов, которое было более выраженным после воздействия гипоксии на клетки HBE. Можно говорить о потенциале кетамина в качестве средства для лимитирования нейровоспаления, особенно в условиях эпизодов гипоксии, что является путём к нейропротекции при операциях с высоким уровнем системного воспаления и большим количеством негативных факторов для головного мозга.

Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Хилажева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Мосягина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 23-75-01029, https:// rscf.ru/project/23-75-01029/.

Информация об авторах

Ивкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Хилажева Елена Дмитриевна, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9718-1260

Мосягина Ангелина Ивановна, очный аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7344-7925

Михайлова Алёна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Author Information Form

Ivkin Artem A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases ”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Khilazheva Elena D., Senior Lecturer at the Department of Biological Chemistry with courses in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Researcher at the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9718-1260

Mosyagina Angelina I., full-time postgraduate student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7344-7925

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases ”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Вклад авторов в статью

ИАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХЕД – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

IAA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

HED – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAI – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guenther U., Theuerkauf N., Frommann I., Brimmers K., Malik R., Stori S., Scheidemann M., et al. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective obser- vational cohort study. Annals of Surgery. 2013; 257 (6): 1160–1167. DOI: 10.1097/sla.0b013e318281b01c.

2. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac sur- gery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 66 (2): 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.

3. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2): . DOI: 10.17802/2306-1278- 2021-10-2

4. Ivkin, A.; Grigoriev, E.; Mikhailova, A. Impact of Intraoperative Blood Transfusion on Cerebral Injury in Pediatric Patients Undergoing Congenital Septal Heart Defect Surgery. J. Clin. Med. 2024, 13, 6050. DOI: 10.3390/ jcm13206050

5. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures. Pak J Med Sci. 2021; 37(2): 483–488. DOI: 10.12669/pjms.37.2.2787

6. Kim K.S., Jeon M.T., Kim E.S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. Fluids Barriers CNS. 2022. 19(1): 70. DOI: 10.1186/s12987-022-00364-6

7. Zhao J, Zhang R, Wang W, Jiang S, Liang H, Guo C, Qi J, Zeng H, Song H. Low-dose ketamine inhibits neuronal apoptosis and neuroinflammation in PC12 cells via α7nAChR mediated TLR4/MAPK/NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2023 Apr;117:109880. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109880

8. Santos L, Dos Santos Petry F, Saibro-Girardi C, Hansen J, Martins D, Fröhlich N, Possa L, Mendes LFB, Farias HR, Silva AM, Deitos IG, Bittencourt RR, de Oliveira J, Gelain DP, Almeida RF, Moreira JCF. Neuroprotective Role of Ketamine in Reducing Neuroinflammation and Enhancing Neuroplasticity Against a Cortisol-Induced In vitro Stress Model. Mol Neurobiol. 2025 Oct;62(10):13012-13028. doi: 10.1007/s12035-025-05114-x.

9. Li H, Hu W, Wu Z, Tian B, Ren Y, Zou X. Esketamine improves cognitive function in sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-mediated neuroinflammation. Eur J Pharmacol. 2024 Nov 15;983:177014. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.177014.

10. Zhao J, Liu X, Chang D, Zhang X, Lian H, Du X, Gao L. Low-Dose Ketamine Improves LPS-Induced Depression-like Behavior in Rats by Activating Cholinergic Anti-inflammatory Pathways. ACS Chem Neurosci. 2020 Mar 4;11(5):752-762. doi: 10.1021/acschemneuro.9b00669.

11. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Балахнин Д.Г., Михайлова А.А. Применение послеоперационной инфузии кетамина с целью церебропротекции у детей в кардиохирургии. Комплексные проблемы сердечно- сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 98-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109

12. Maisat W, Yuki K. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. Ann Card Anaesth. 2023 Apr-Jun;26(2):133-142. doi: 10.4103/aca.aca_147_22.

13. Cenini G., Hebisch M., Iefremova V., Flitsch L.J., Breitkreuz Y., Tanzi R.E., Kim D.Y., Peitz M., Br√Љstle O. Dissecting Alzheimer's disease pathogenesis in human 2D and 3D models. Mol Cell Neurosci. 2021; 110: 103568. . DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103568

14. Wang H., Yang H., Shi Y., Xiao Y., Yin Y., Jiang B., Ren H., Chen W., Xue Q., Xu X. Reconstituting neurovascular unit with primary neural stem cells and brain microvascular endothelial cells in three-dimensional matrix. Brain Pathol. 2021; 31 (5): e12940. DOI: 10.1111/bpa.12940

15. Sokolova V., Nzou G., Meer S.B. Van Der, Ruks T., Heggen M., Loza K., Hagemann N., Murke F., Giebel B., Hermann D.M., Atala A.J., Epple M. Acta Biomaterialia Ultrasmall gold nanoparticles (2 nm) can penetrate and enter cell nuclei in an in vitro 3D brain spheroid model. Acta Biomater. 2020; 111: 349-362. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.023

16. Abdelhalim AA, Alarfaj AM. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. Saudi J Anaesth. 2013 Oct;7(4):392-8. DOI: 10.4103/1658-354X.121047.

17. Lee YS, Kim WY, Choi JH, Son JH, Kim JH, Park YC. The effect of ketamine on the incidence of emergence agitation in children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy under sevoflurane general anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2010 May;58(5):440-5. DOI: 10.4097/kjae.2010.58.5.440.

18. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 12;2014(9):CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2

REFERENCES

1. Guenther U., Theuerkauf N., Frommann I., Brimmers K., Malik R., Stori S., Scheidemann M., et al. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective obser- vational cohort study. Annals of Surgery. 2013; 257 (6): 1160–1167. DOI: 10.1097/sla.0b013e318281b01c.

2. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac sur- gery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 66 (2): 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.

3. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2): 113-124. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124

4. Ivkin, A.; Grigoriev, E.; Mikhailova, A. Impact of Intraoperative Blood Transfusion on Cerebral Injury in Pediatric Patients Undergoing Congenital Septal Heart Defect Surgery. J. Clin. Med. 2024, 13, 6050. DOI: 10.3390/ jcm13206050

5. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures. Pak J Med Sci. 2021; 37(2): 483–488. DOI: 10.12669/pjms.37.2.2787

6. Kim K.S., Jeon M.T., Kim E.S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. Fluids Barriers CNS. 2022. 19(1): 70. DOI: 10.1186/s12987-022-00364-6

7. Zhao J, Zhang R, Wang W, Jiang S, Liang H, Guo C, Qi J, Zeng H, Song H. Low-dose ketamine inhibits neuronal apoptosis and neuroinflammation in PC12 cells via α7nAChR mediated TLR4/MAPK/NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2023 Apr;117:109880. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109880

8. Santos L, Dos Santos Petry F, Saibro-Girardi C, Hansen J, Martins D, Fröhlich N, Possa L, Mendes LFB, Farias HR, Silva AM, Deitos IG, Bittencourt RR, de Oliveira J, Gelain DP, Almeida RF, Moreira JCF. Neuroprotective Role of Ketamine in Reducing Neuroinflammation and Enhancing Neuroplasticity Against a Cortisol-Induced In vitro Stress Model. Mol Neurobiol. 2025 Oct;62(10):13012-13028. doi: 10.1007/s12035-025-05114-x.

9. Li H, Hu W, Wu Z, Tian B, Ren Y, Zou X. Esketamine improves cognitive function in sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-mediated neuroinflammation. Eur J Pharmacol. 2024 Nov 15;983:177014. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.177014.

10. Zhao J, Liu X, Chang D, Zhang X, Lian H, Du X, Gao L. Low-Dose Ketamine Improves LPS-Induced Depression-like Behavior in Rats by Activating Cholinergic Anti-inflammatory Pathways. ACS Chem Neurosci. 2020 Mar 4;11(5):752-762. doi: 10.1021/acschemneuro.9b00669.

11. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Balakhnin D.G., Mikhailova A.A. Use of postoperative ketamine infusion for cerebral protection in children in cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S):98-109. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109

12. Maisat W, Yuki K. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. Ann Card Anaesth. 2023 Apr-Jun;26(2):133-142. doi: 10.4103/aca.aca_147_22.

13. Cenini G., Hebisch M., Iefremova V., Flitsch L.J., Breitkreuz Y., Tanzi R.E., Kim D.Y., Peitz M., Br√Љstle O. Dissecting Alzheimer's disease pathogenesis in human 2D and 3D models. Mol Cell Neurosci. 2021; 110: 103568. . DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103568

14. Wang H., Yang H., Shi Y., Xiao Y., Yin Y., Jiang B., Ren H., Chen W., Xue Q., Xu X. Reconstituting neurovascular unit with primary neural stem cells and brain microvascular endothelial cells in three-dimensional matrix. Brain Pathol. 2021; 31 (5): e12940. DOI: 10.1111/bpa.12940

15. Sokolova V., Nzou G., Meer S.B. Van Der, Ruks T., Heggen M., Loza K., Hagemann N., Murke F., Giebel B., Hermann D.M., Atala A.J., Epple M. Acta Biomaterialia Ultrasmall gold nanoparticles (2 nm) can penetrate and enter cell nuclei in an in vitro 3D brain spheroid model. Acta Biomater. 2020; 111: 349-362. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.023

16. Abdelhalim AA, Alarfaj AM. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. Saudi J Anaesth. 2013 Oct;7(4):392-8. DOI: 10.4103/1658-354X.121047.

17. Lee YS, Kim WY, Choi JH, Son JH, Kim JH, Park YC. The effect of ketamine on the incidence of emergence agitation in children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy under sevoflurane general anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2010 May;58(5):440-5. DOI: 10.4097/kjae.2010.58.5.440.

18. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 12;2014(9):CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2

Для цитирования: *Ивкин А.А., Хилажева Е.Д., Мосягина А.И., Михайлова А.А. Исследование влияния кетамина на клеточную модель нейроваскулярной единицы и его нейропротекторной роли у детей при кардиохирургических операциях. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 126-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-126-135*

To cite: *Ivkin A.A., Khilazheva E.D., Mosyagina A.I., Mikhailova A.A. Investigation of ketamine effects on a cellular model of the neurovascular unit and its neuroprotective role in children undergoing cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 126-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-126-135*

УДК 616-089.819.843:577.11-77:544.78
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-136-146

ПОВЕРХНОСТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН ПОЛИВИНИЛОВЫМ СПИРТОМ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, П.С. Онищенко, В.А. Кошелев, Т.Н. Акентьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Поверхностная модификация биодеградируемых противоспаечных мембран поливиниловым спиртом позволяет улучшить физико-механические свойства и гемосовместимость изделий, однако при этом снижает темпы биодеградации, что приводит к кальцификации мембран при подкожной имплантации лабораторным животным и требует устранения негативного влияния.

Цель	Оценить влияние поверхностной модификации поливиниловым спиртом на биосовместимость противоспаечных биополимерных мембран, изготовленных методом электроспиннинга.
Материалы и методы	Мембраны формировали из композиции поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50) и поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (85:15), в качестве растворителя использовали 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол. Для придания противовоспалительной активности добавляли дексаметазон. Формирование мембран осуществляли методом электроспиннинга, после чего подвергали поверхностной модификации 0,5% водным раствором поливинилового спирта. Оценивали физико-механические свойства, гемосовместимость, биосовместимость и деградацию *in vivo*.
Результаты	ПВС-модификация в сухом состоянии сопровождалась ростом предела прочности и двукратным увеличением модуля Юнга при сопоставимом удлинении до разрыва. Двухминутная гидратация возвращает модуль к исходным значениям. Гемосовместимые свойства все групп образцов соответствовали критерию безопасности по гемолизу (≤ 2%). Количество адгезированных клеток ПМ/ДМ/ПВС уменьшилось кратно по сравнению с ПМ и ПМ/ДМ, индекс деформации снизился до 1,4 против 2,33–2,42. Через 14 суток ПМ и ПМ/ДМ демонстрировали активную эрозию волокон, тогда как ЧП/ДМ/ПВС сохранял сплошной ПВС-слой и меньшую выраженность поверхностной деградации. К 3 месяцам ПМ полностью деградировал, ПМ/ДМ сохранялся в виде небольших фрагментов, окруженных макрофагами, а для ПМ/ДМ/ПВС визуализировался контур из кальцификатов.
Заключение	Дополнительная модификация поверхности полимерных мембран поливиниловым спиртом позволила исключить остаточное электростатическое напряжение, улучшило физико-механические и гемосовместимые свойства, однако при подкожной имплантации лабораторным животным привела к кальцификации образцов. Таким образом требуется проведение дальнейших исследований с оценкой оптимизации ПВС-слоя для снижения склонности к кальцификации.

Ключевые слова Противоспаечный барьер • Электроспиннинг • Электростатическое напряжение • Полилактид-со-гликолид • Гемосовместимость • Биосовместимость • Биодеградадация

Поступила в редакцию: *13.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *02.12.2025;* ***принята к печати:*** *25.12.2025*

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

SURFACE MODIFICATION OF BIODEGRADABLE ANTI-ADHESIVE MEMBRANES WITH POLYVINYL ALCOHOL TO IMPROVE BIOCOMPATIBILITY

Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, P.S. Onishchenko, V.A. Koshelev, T.N.Akentyeva

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Surface modification of biodegradable anti-adhesion membranes with polyvinyl alcohol improves the physical and mechanical properties and hemocompatibility of the products, but at the same time reduces the rate of biodegradation, which leads to calcification of the membranes during subcutaneous implantation in laboratory animals and requires the elimination of the negative impact.

Aim	To evaluate the effect of surface modification with polyvinyl alcohol on the biocompatibility of anti-adhesion biopolymer membranes manufactured by electrospinning.
Methods	Membranes were formed from a composition of poly (D, L-lactide-co-glycolide) (50:50) and poly (D, L-lactide-co-glycolide) (85:15), using 1,1,1,3,3,3-hex afluoroisopropanol as a solvent. Dexamethasone was added to impart anti-inflammatory activity. Membranes were formed by electrospinning, after which they were surface modified with a 0.5% aqueous solution of polyvinyl alcohol. Physicomechanical properties, hemocompatibility, biocompatibility, and *in vivo* degradation were assessed.
Results	PVA modification in the dry state was accompanied by an increase in the tensile strength and a two-fold increase in Young's modulus with a comparable elongation at break. Two-minute hydration returned the modulus to its original values. The hemocompatible properties of all sample groups met the safety criterion for hemolysis (≤ 2%). The number of adherent cells in PM/DM/PVA decreased severalfold compared to PM and PM/DM, and the strain index decreased to 1.4 versus 2.33–2.42. After 14 days, PM and PM/DM demonstrated active fiber erosion, while PP/DM/PVA retained a continuous PVA layer and less pronounced surface degradation. By 3 months, PM had completely degraded, PM/DM remained as small fragments surrounded by macrophages, and a calcification contour was visualized for PM/DM/PVA.
Conclusion	Modification of the polymer membrane surface with polyvinyl alcohol eliminated residual electrostatic stress and improved the physical, mechanical, and hemocompatibility properties. However, subcutaneous implantation in laboratory animals resulted in calcification of the samples. Therefore, further research is needed to evaluate optimization of the PVA layer to reduce the susceptibility to calcification.

Keywords	Anti-adhesion barrier • Electrospinning • Electrostatic voltage • Polylactide-co-glycolide • Hemocompatibility • Biocompatibility • Biodegradation

Received: *13.11.2025;* ***received in revised form:*** *02.12.2025;* ***accepted:*** *25.12.2025*

Список сокращений

ГКИТ	– гигантские клетки инородного тела	ПВС	– поливиниловый спирт
ДМ	– дексаметазон	ПЛГА	– полилактид-со-гликолид
Мпа	– мегапаскаль	ПМ	– полимерные мембраны

Введение

Образование послеоперационных спаек остается одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений полостных вмешательств [1–4], лапароскопические операции не являются исключением [5–7]. Спаечный процесс ухудшает качество жизни, обусловливает хроническую боль и кишечную непроходимость и нередко требует повторных

хирургических вмешательств [1]. Патогенетически спайки формируются вследствие повреждения мезотелия, кровоизлияния и локального воспаления с отложением фибрина и его неполной деградацией; дополнительными факторами риска являются ишемия тканей, высушивание брюшины и присутствие инородных материалов. Хотя лапароскопия уменьшает операционную травму, риск спайкообразования сохраняется при использовании высокочастотного переменного тока для рассечения и коагуляции, наличии крови в ране и длительных манипуляциях [5–7].

Для профилактики спаек применяют разделительные барьеры, в том числе мембраны из биодеградируемых полимеров, полученные методом электроспиннинга (электроформования) [8–12]. Электроспиннинг формирует высокопористые матрицы из ультратонких волокон с большой удельной поверхностью и контролируемой деградацией; в волокна возможно инкорпорировать лекарственные и биологически активные вещества с регулируемым высвобождением, что придает мембранам функциональные свойства (антибактериальные, противовоспалительные, антифибротические) [10–12]. Регулируемая деградация и потенциальная доставка действующих агентов делают такие материалы перспективными противоспаечными барьерами [8–12]. Однако у технологии имеется эксплуатационное ограничение: в процессе электроформования материал приобретает остаточный электростатический заряд. Это приводит к прилипанию мембраны к инструментам и затрудняет точное позиционирование, что особенно критично при лапароскопии и вмешательствах через мини-доступ.

Перспективным подходом к нивелированию данной проблемы является поверхностная модификация веществом с выраженными адгезивными и биосовместимыми свойствами. Поливиниловый спирт (ПВС) широко используется в медицине как пленкообразователь и эмульгатор; он гидрофилен, обладает высокой прочностью и гибкостью, причем механические характеристики зависят от влажности вследствие сорбции воды, действующей как пластификатор [13–15]. Предполагается, что обработка мембран раствором ПВС уменьшит накопление статического заряда и улучшит манипуляционную пригодность без утраты барьерной функции.

Цель исследования – оценить влияние поверхностной модификации ПВС на биосовместимость противоспаечных биополимерных мембран, изготовленных методом электроспиннинга.

Материалы и методы

Мембраны получали из композиции биодеградируемых полимеров: сополимера поли (D, L-лактид-ко-гликолид) (ПЛГА, (PLGA) 50:50; Mw 20–30 кДа; «Новохим», Россия) и поли (D, L-лактид-ко-гликолид) (85:15; Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропаноле (Sigma, США). Готовили два исходных раствора: 15% ПЛГА 50:50 и 5% ПЛГА 85:15; затем смешивали их в соотношении 60:40 (об./об.) и выдерживали 16 ч на магнитной мешалке IKA C-MAG HS 7 (IKA WERKE, Германия) до полной гомогенизации.

Для придания противовоспалительной активности в полимерный раствор добавляли дексаметазон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) до конечной концентрации 0,2 мг/мл. После внесения препарата смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре 40 мин до полного растворения и равномерного распределения.

Формирование мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при напряжении 25 кВ и скорости подачи 0,5 мл/ч. В качестве коллектора использовали металлический вращающийся штифт диаметром 8 мм (200 об/мин). Расстояние от капилляра до коллектора составляло 15 см; ширина раскладки – 100 мм; скорость перемещения каретки – 30 мм/с; диаметр иглы – 22G. Все операции проводили при комнатной температуре и относительной влажности ~30%. Время формования – 2 ч; получаемая толщина – 110–140 мкм.

После полного высыхания часть мембран подвергали поверхностной модификации: образцы погружали в 0,5% водный раствор ПВС (PVA); Mw 89 000–98 000; Sigma-Aldrich)) на 5 мин и высушивали в беспылевом боксе в течение 24 ч. Далее все мембраны стерилизовали ионизирующим излучением.

Физико-механические свойства оценивали на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Германия) методом одноосного растяжения согласно ISO 2960:1974 «Ткани. Определение прочности на разрыв и растяжения при разрыве. Диафрагмальный метод». Использовали тензодатчик номинальной силы 50 Н (погрешность ± 1%); скорость перемещения траверсы – 50 мм/мин. Определяли предел прочности (МПа), относительное удлинение до разрушения (%) и модуль Юнга (МПа), рассчитываемый по наклону диаграммы напряжение – деформация в диапазоне, соответствующем физиологическим давлениям (80–120 мм рт. ст.).

Гемосовместимость после контакта компонентов крови с поверхностью образцов исследовали в соответствии с ГОСТ ISO 10993.4–2020 и методиками, описанными Антоновой Л.В. и соавт. [16]. Оценивали гемолиз эритроцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов.

После контакта с кровью образцы фиксировали в 2% глутаровом альдегиде, промывали в фосфатно-солевом буфере, далее ополаскивали в дистиллированной воде, подвергали глубокой заморозке при –60 °С и затем лиофильно высушивали в установке

FreeZone 2.5 Plus (Labconco, США). Условия лиофилизации: температура коллектора ниже –40 °С и давление менее 0,04 мбар.

Микроструктуру поверхности до и после модификации, а также после инкубации в тромбоцитарной плазме исследовали на сканирующей электронной микроскопии S-3400N (Hitachi, Япония) в высоком вакууме при 10 кВ. На образцы размером 0,5 × 0,5 см перед съемкой наносили покрытие Au/Pd толщиной 15 нм (EM ACE200, Leica Microsystems GmbH, Австрия). Для анализа выбирали восемь характерных полей случайным образом. Адгезивную способность оценивали по индексу деформации тромбоцитов [17]: (nI × 1 + nII × 2 + nIII × 3 + nIV × 4 + nV × 5) / N, где nI–nV – число тромбоцитов соответствующего типа, N – общее число клеток.

Биосовместимость и деградацию *in vivo* оценивали на крысах-самцах Wistar массой 90–100 г согласно ГОСТ Р ISO 10993-6-2011. Все вмешательства выполняли под ингаляционным наркозом изофлурана в условиях чистой операционной при соблюдении требований по содержанию и уходу за животными (ГОСТ 33216-2014; ГОСТ 33215-2014). После бритья и антисептической обработки спины через отдельные короткие кожные разрезы по обе стороны от позвоночника формировали по шесть подкожных карманов (по три с каждой стороны). В каждый карман имплантировали образцы 0,6 × 0,6 см: полимерные мембраны без препарата (ПМ), с дексаметазоном (ПМ/ДМ) и с дексаметазоном, дополнительно модифицированные ПВС (ПМ/ДМ/ПВС). Раны ушивали нерассасывающимся полиэфирным материалом Лавсан 4.0 (Линтекс, Россия). Всего оперировали по пять животных на срок наблюдения (14 суток; 1, 2 и 3 месяца; n = 20).

Эксплантацию выполняли через 14 суток для оценки местной тканевой реакции (биосовместимость) и через 1, 2 и 3 месяца – для анализа динамики деградации. Имплантаты иссекали с капсулой и ~5 мм перифокальных неизмененных тканей, фиксировали в формалине, обезвоживали в возрастающих концентрациях спиртов и заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 4–5 мкм на ротационном микротоме HM 325 (Thermo Fisher Scientific, Германия) и окрашивали гематоксилин-эозином.

Для гистологического анализа окрашенные срезы отцифровывали на автоматизированном сканирующем микроскопе (слайд-сканере) Vision Slide Assist (West Medica). Сканирование выполняли в проходящем свете, используя объектив × 20 (увеличение × 200, ≈ 0,50 мкм/пиксель) с автоматической калибровкой освещения и картой фокуса.

Статистическая обработка

Статистический анализ выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software) с использованием методов непараметрической статистики. Для характеристики выборок вычисляли медиану, межквартильный размах, минимальные и максимальные значения. Для анализа межгрупповых различий использовали критерий Краскела-Уолиса с последующим попарным сравнением по методу Данна с использованием поправки Данна для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для противоспаечных барьеров критичны прочность и деформационные характеристики, поскольку имплантация выполняется через ограниченный доступ. По данным испытаний на растяжение толщина полотен составила 0,120 (0,120–0,145) мкм для ПМ, 0,120 (0,103–0,128) мкм для ПМ/ДМ и 0,145 (0,140–0,150) мкм для ПМ/ДМ/ПВС; достоверных различий между ПМ и ПМ/ДМ не выявлено ($p = 0,61$), тогда как ПВС сопровождался существенным увеличением толщины относительно ПМ/ДМ ($p = 0,0016$) (рис. 1).

Предел прочности значимо не менялся при вве-

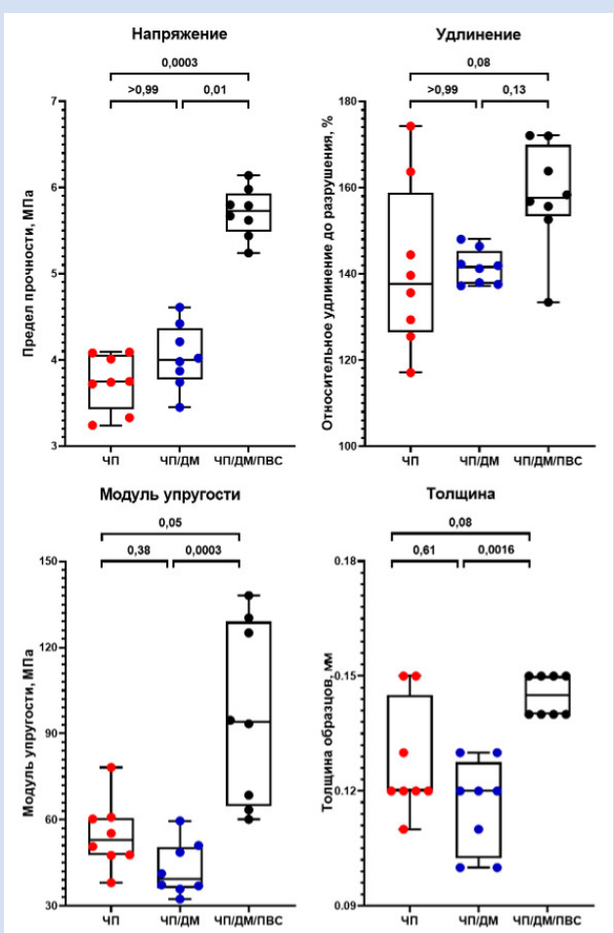


Рисунок 1. Упруго-деформативные показатели полимерных мембран различного состава
Примечание: *ДМ – дексаметазон; Мпа – мегапаскаль; ПВС – поливиниловый спирт; ЧП – чистый полимер.*
Figure 1. Elastic-deformative properties of polymer membranes of different compositions
Note: *DM – dexamethasone; MPa – megapascal; PVA – polyvinyl alcohol.*

дении дексаметазона 3,74 (3,43–4,06) против 4,00 (3,77–4,37) Мпа (p > 0,999), но возрастал после ПВС-модификации до 5,73 (5,48–5,94) МПа (различия между ПМ и ПМ/ДМ p = 0,0003, между ПМ/ДМ и ПМ/ДМ/ПВС p = 0,01). Относительное удлинение до разрушения оставалось сопоставимым во всех группах 137,60 (126,60–158,90) %; 141,60 (137,70–145,30) %; 157,60 (153,40–170,00) %, что указывает на сохранение высокой растяжимости материала (рис. 1).

Наиболее выраженные изменения отмечены для модуля Юнга: для ПМ и ПМ/ДМ значения были близки (52,97 (47,65–60,69) и 39,28 (36,15–50,43) МПа; p = 0,38), тогда как ПМ/ДМ/ПВС характеризовались удвоением жесткости до 94,02 (64,69–129,00) МПа (p = 0,0003). При кратковременной гидратации ПМ/ДМ/ПВС в 0,9% растворе NaCl (2 минуты, комнатная температура) модуль снижался до 57,37 (49,58–61,54) МПа, т.е. возвращался к уровню немодифицированных мембран. Это свидетельствует, что ПВС-покрытие повышает механическую устойчивость в сухом состоянии, но избыточная жесткость устранимо нивелируется простым предимплантационным увлажнением без потери прочности.

Гемосовместимость оценивали по уровню гемолиза, индуцированного водными экстрактами мембран. Во всех группах гемолиз был минимальным и статистически сопоставимым: 0,153 (0,051–0,254) % для ПМ; 0,254 (0,152–0,304) % для ПМ/ДМ; 0,203 (0,152–0,254) % для ПМ/ДМ/ПВС (рис. 2). Значения не превышали принятого порога 2%, что позволяет классифицировать материалы как негемолитические. Следовательно, ни включение дексаметазона, ни последующая модификация ПВС не оказывают неблагоприятного влияния на эритроциты.

Дополнительная модификация ПВС сопровождалась выраженным снижением тромбоцитарной адгезии и степени активации. Общее число адгезированных клеток (10 полей) составило 248 для ПМ, 30 для ПМ/ДМ и 10 для ПМ/ДМ/ПВС, то есть уменьшилось примерно в 25 раз по сравнению с ПМ и в 3 раза по сравнению с ПМ/ДМ. Индекс деформации также был минимальным у ПМ/ДМ/ПВС (1,4 против 2,42 для ПМ и 2,33 для ПМ/ДМ), что указывает на преобладание слабо активированных форм. На соответствующих микрофотографиях преимущественно наблюдалась адгезия тромбоцитов неизмененной или слабо трансформированной формы (типы I–II) на поверхности ПМ/ДМ/ПВС (рис. 3*F*), тогда как на не модифицированной мембране количество клеток больше, а доля распространенных, высоко активированных форм (типы III–IV) выше (рис. 3*D*).

Сканирующая электронная микроскопия до инкубации с плазмой демонстрирует морфологические предпосылки к такому поведению: включение дексаметазона формирует более тонкие и упорядоченно уложенные волокна (рис. 3*B*), а обработка ПВС образует непрерывное пленочное покрытие и дополнительно сглаживает рельеф (рис. 3*C*). После контакта с тромбоцитами на ПМ и ПМ/ДМ отмечаются множественные точки прикрепления и выраженная спрединг-трансформация (рис. 3*D*, E), тогда как на ПМ/ДМ/ПВС клетки единичны и сохраняют дискоидность (рис. 3*F*). Совокупность данных указывает на улучшение гемосовместимости при ПВС-модификации за счет гидрофилизации и выравнивания поверхности.

Выявленные различия объясняются особенностями микрорельефа. Включение дексаметазона в полимерный раствор приводило к формированию более тонких волокон и более упорядоченной укладки на коллекторе (рис. 3*B*), что в сумме давало более сглаженную поверхность. Дополнительная модификация в растворе ПВС формировала тонкое пленочное покрытие и еще сильнее выравнивала рельеф (рис. 3*C*).

Эти структурные отличия, совместно с влиянием дексаметазона и ПВС, отражались на взаимодействии с тромбоцитами: после инкубации в

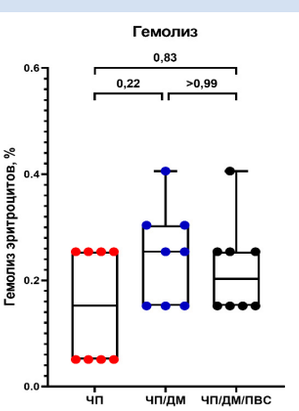


Рисунок 2. Показатели гемолиза эритроцитов после контакта с мембранами разного состава
Примечание: *ДМ – дексаметазон; ПВС – поливиниловый спирт; ЧП – чистый полимер.*
Figure 2. Erythrocyte hemolysis indices after contact with membranes of different compositions
Note: *DM – dexamethasone; PVA – polyvinyl alcohol.*

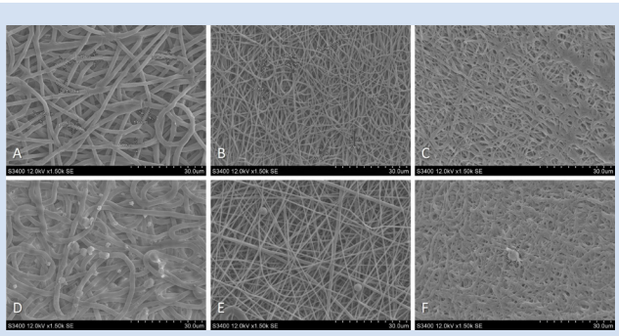


Рисунок 3. Сканирующая электронная микроскопия поверхности полимерных мембран до (A–C) и после контакта с тромбоцитами (D–F)
Примечание: *полимерная мембрана (A, D), мембрана с дексаметазоном (B, E), полимерная мембрана с дексаметазоном, модифицированная ПВС (C, F) Ув. × 1500.*
Figure 3. Scanning electron microscopy of the surface of polymer membranes before (A–C) and after contact with platelets (D–F)
Note: *polymer membrane (A, D), membrane with dexamethasone (B, E), polymer membrane with dexamethasone modified with PVA (C, F). Magnification × 1500.*

богатой тромбоцитами плазме на ПМ/ДМ/ПВС регистрировали меньшее число адгезированных клеток и преобладание слабо трансформированных форм (I–II), тогда как на не модифицированных образцах доля высоко активированных форм (III–IV) была выше (*таблица*). Такая морфология поверхности согласуется с уменьшением общего количества прикрепившихся тромбоцитов и снижением индекса деформации на ПВС-модифицированных мембранах.

Биодеградация ПЛГА-мембран, изготовленных методом электроспиннинга, протекает по механизму гидролитического расщепления сложноэфирных связей с образованием молочной и гликолевой кислот, далее утилизируемых стандартными метаболическими путями. Скорость разрыхления волокон и характер тканевой реакции на ранних сроках определяют ближайшие исходы имплантации.

Через 14 суток гистологическое исследование выявило различия между группами (рис. 4). На срезах с ПМ/ДМ/ПВС отчетливо визуализировалось тонкое непрерывное пленочное покрытие, соответствующее ПВС, которое отделяло имплантат от окружающих тканей и сопровождалось менее выраженной поверхностной эрозией волокон. Для ПМ и ПМ/ДМ отмечались признаки активной деградации с утратой исходной волокнистой архитектуры. При этом вокруг ПМ/ДМ регистрировалось минимальное количество клеток воспалительного ряда, что указывает на умеренную локальную тканевую реакцию. В совокупности данные позволяют предположить, что ПВС-покрытие замедляет раннее размыкание поверхности и действует как временный барьер между мембраной и клеточным окружением, тогда как включение дексаметазона способствует мягкому течению воспалительной фазы без усиления деградации на данном сроке наблюдения.

Через 1 месяц после имплантации картина в целом соответствовала наблюдаемой на 2-й неделе, однако различия между группами стали более отчетливыми (рис. 5). В группе ПМ сохранялись при-

Степень адгезии и трансформации адгезированных тромбоцитов
Degree of adhesion and transformation of adhered platelets

Наименование группы / Name groups	Соотношение степеней деформации тромбоцитов / Ratio of platelet deformation degrees, %				Общее количество тромбоцитов (10 полей) / Total platelet count (10 fields)	Индекс деформации / Strain index
	I	II	III	IV		
ПМ / PM	2,83	63,71	21,77	11,69	248	2,42
ПМ/ДМ / PM/DM	26,67	33,33	20,00	20,00	30	2,33
ПМ/ДМ/ПВС / PM/DM/PVA	60,00	40,00	0	0	10	1,4

Примечание: *ДМ – дексаметазон; ПВС – поливиниловый спирт; ПМ – полимерные мембраны.*
Note: *DM – dexamethasone; PM – polymer membrane; PVA – polyvinyl alcohol.*

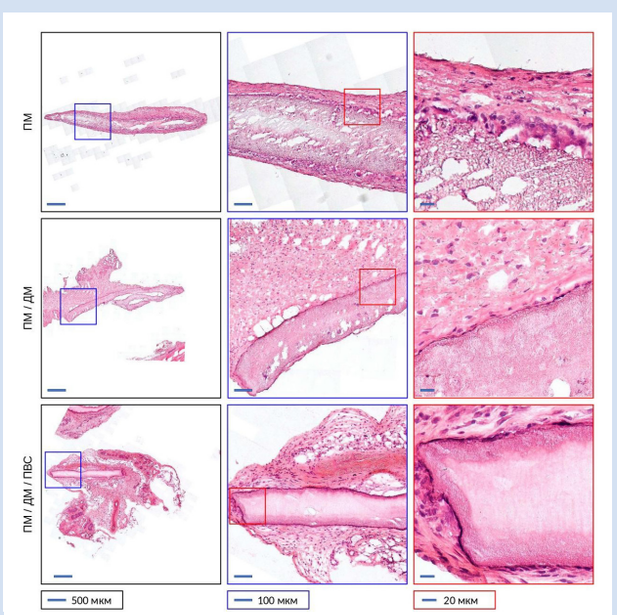


Рисунок 4. Гистологические препараты эксплантированных полимерных мембран через 14 суток после имплантации
Примечание: *ДМ – дексаметазон; ПВС – поливиниловый спирт; ПМ – полимерные мембраны.*
Figure 4. Histological preparations of explanted polymer membranes 14 days after implantation
Note: *DM – dexamethasone; PM – polymer membrane; PVA – polyvinyl alcohol.*

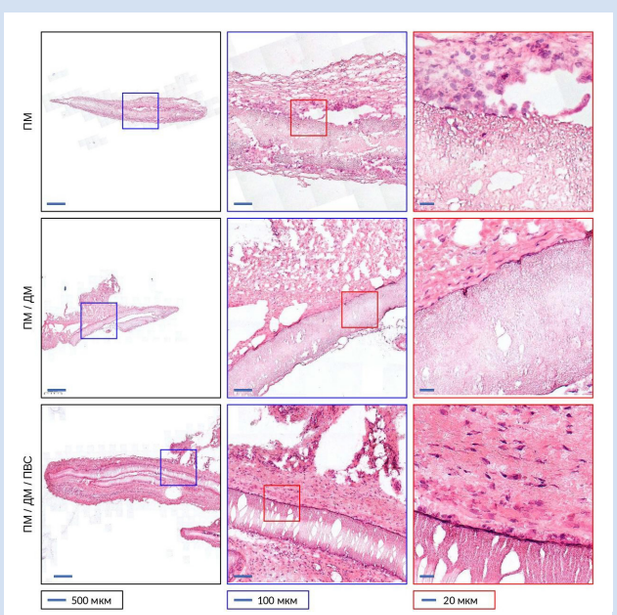


Рисунок 5. Гистологические препараты эксплантированных полимерных мембран через 1 месяц после имплантации
Примечание: *ДМ – дексаметазон; ПВС – поливиниловый спирт; ПМ – полимерные мембраны.*
Figure 5. Histological preparations of explanted polymer membranes 1 month after implantation
Note: *DM – dexamethasone; PM – polymer membrane; PVA – polyvinyl alcohol.*

знаки продолжающейся деградации с умеренной клеточной инфильтрацией; на периферии определялись макрофаги, нейтрофилы и единичные гигантские клетки инородного тела (ГКИТ). Для ПМ/ДМ отмечена сопоставимая по интенсивности реакция без выраженного усиления воспаления.

У ПМ/ДМ/ПВС зафиксировано начало разрушения полимерной сердцевины «изнутри» при сохранности непрерывного внешнего ПВС-покрытия, выполняющего роль барьерного слоя. Вокруг имплантата формировалась более выраженная фиброзная капсула с большим числом клеток воспалительного ряда и ГКИТ, что указывает на более интенсивную хроническую реакцию по сравнению с ПМ и ПМ/ДМ.

Через 2 месяца после имплантации в группе ПМ/ДМ выявлялась выраженная фрагментация мембран на мелкие части, согласующаяся с более тонкой волокнистой архитектурой материала (рис. 4). Для ПМ/ДМ/ПВС определялись очаговые отложения кальция по поверхности, соответствующей пленочному слою ПВС (рис. 6). Периимплантационная ткань при этом характеризовалась умеренной реакцией: выраженных признаков острого воспаления не отмечено, фиброзная капсула сформирована, без массивной клеточной инфильтрации.

К 3-м месяцам у ПМ/ДМ/ПВС отмечалось прогрессирование поверхностной минерализации: полимерная фаза практически не визуализировалась, имплантат определялся преимущественно по кальцифицированному контуру (рис. 7). Образцы ПМ полностью деградировали и в срезах не выявлялись. Образцы ПМ/ДМ сохранялись в виде мелких фрагментов, окруженных макрофагами и единичными ГКИТ, что соответствует завершающей стадии клеточного клиренса материала.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена оценка ПЛГА-мембран, изготовленных методом электроспиннинга с локальной загрузкой дексаметазона и поверхностной модификацией ПВС, как потенциального противоспаечного барьера. Сопоставление эксплуатационных, гемосовместимых и биодеградируемых характеристик с требованиями к барьерным покрытиям для лапароскопических и мини-инвазивных вмешательств подтверждает перспективность подхода [1, 7, 9, 19, 20].

ПВС-модификация в сухом состоянии сопровождалась ростом предела прочности и двукратным увеличением модуля Юнга при сопоставимом удлинении до разрыва. Более высокая жесткость теоретически затрудняет позиционирование в ограниченном доступе, однако кратковременная (2-минутная) гидратация в 0,9% NaCl возвращала модуль к исходным значениям, что указывает на практическое решение: предимплантационное увлажнение нивелирует избыточную ригидность, сохраняя выигрыш в прочности. Таким образом, ПВС-слой улучшает механическую устойчивость без ущерба манипуляционной пригодности.

Гемосовместимые свойства модифицированных мембран можно признать удовлетворительными – все варианты соответствовали критерию безопасности по гемолизу (≤ 2%). Наиболее значимым стало снижение адгезии и степени активации тромбоцитов на ПМ/ДМ/ПВС: число адгезированнх

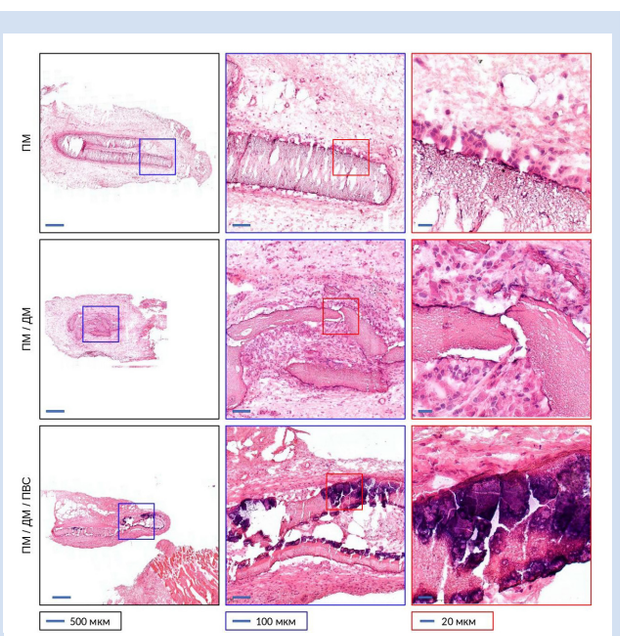


Рисунок 6. Гистологические препараты эксплантированных полимерных мембран через 2 месяца после имплантации
Примечание: *ДМ – дексаметазон; ПВС – поливиниловый спирт; ПМ – полимерные мембраны.*
Figure 6. Histological preparations of explanted polymer membranes 2 months after implantation
Note: *DM – dexamethasone; PM – polymer membrane; PVA – polyvinyl alcohol.*

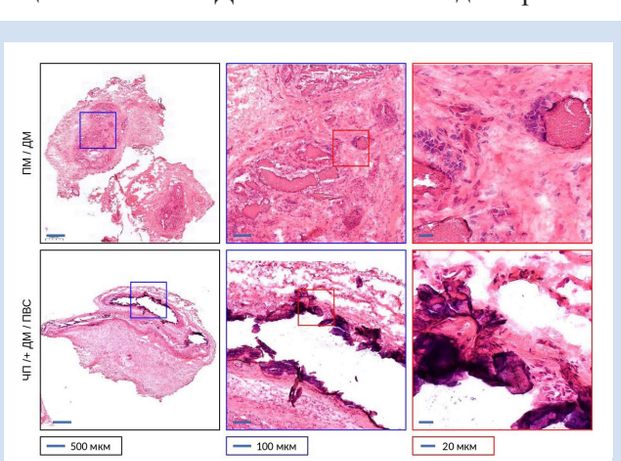


Рисунок 7. Гистологические препараты эксплантированных полимерных мембран через 3 месяца после имплантации
Примечание: *ДМ – дексаметазон; ПВС – поливиниловый спирт; ПМ – полимерные мембраны.*
Figure 7. Histological preparations of explanted polymer membranes 3 months after implantation
Note: *DM – dexamethasone; PM – polymer membrane; PVA – polyvinyl alcohol.*

клеток уменьшилось кратно по сравнению с ПМ и ПМ/ДМ, индекс деформации снизился до 1,4 против 2,33–2,42. Данные структуры поверхности образцов со сканирующей электронной микроскопии косвенно подтверждают полученные результаты: включение дексаметазона формирует более тонкие и упорядоченные волокна, а ПВС создает непрерывную пленку, сглаживая рельеф. Сочетание гидрофилизации и выравнивания поверхности, вероятно, ограничивает адсорбцию и долю высокоактивированных форм тромбоцитов (III–IV типов по используемой классификации [17]), что согласуется с литературными данными о снижении тромбоцитарной адгезии и улучшении гемосовместимости на ПВС-содержащих и модифицированных электроспиннинговых подложках [21] и о противовоспалительном эффекте локальной доставки дексаметазона [22].

Подкожная модель выявила разнонаправленные эффекты дополнительной модификации ПМ. Через 14 суток ПМ и ПМ/ДМ демонстрировали активную эрозию волокон, тогда как ЧП/ДМ/ПВС сохранял сплошной ПВС-слой и меньшую выраженность поверхностной деградации, что соответствует «раннему барьерному окну», когда механическое разделение тканей наиболее востребовано. К концу первого месяца после имплантации для образцов ПМ/ДМ/ПВС отмечено начальные признаки разрушения структуры «изнутри» при сохранности внешней пленки и формировании фиброзной капсулы с большим числом ГКИТ. Через 2 месяца ПМ/ДМ фрагментировался (вероятно, вследствие меньшего диаметра волокон и большей удельной поверхности), тогда как на ПМ/ДМ/ПВС появились признаки поверхностной кальцификации со стороны ПВС-покрытия при отсутствии выраженного перифокального воспаления. К 3 месяцам ПМ полностью деградировал, ПМ/ДМ сохранялся в виде небольших фрагментов, окруженных макрофагами, а для ПМ/ДМ/ПВС полимерная фаза почти не определялась гистологически: визуализировался контур из кальцификатов. Отмеченная динамика в целом укладывается в описанный для PLGA диапазон деградации 8–16 недель *in vivo* [23].

Одной из возможных причин кальцификации ПВС-модифицированных образцов может быть длительно сохраняющийся гидрофильный слой и локальные изменения микроокружения (pH, ионная сила), благоприятствующих нуклеации фосфатов кальция на межфазной границе. Дополнительный вклад может вносить более медленное «размыкание» поверхности при наличии пленки, поддерживающее стабильный субстрат для минерализации в среднесрочные сроки. Для противоспаечных барьеров длительная сохранность матрицы является негативным фактором, поэтому обнаруженная кальцификация требует учета при оценке безопасности и последующей оптимизации параметров покрытия.

По совокупности признаков ПВС-модификация обеспечивает управляемый прирост прочности с обратимой (после короткой гидратации) ригидностью, выраженное улучшение гемосовместимости за счет снижения тромбоцитарной адгезии и пролонгацию целостности поверхностного слоя в ранние сроки. Вместе с тем склонность к кальцификации в интервале 2–3 месяцев выделяет ПМ/ДМ/ПВС как вариант, требующий оптимизации. ПМ/ДМ без ПВС демонстрировал более мягкую тканевую реакцию и ожидаемую фрагментацию к концу наблюдения, что согласуется с концепцией снижения ранней воспалительной активности [22].

Заключение

Таким образом, дополнительная модификация поверхности ПМ ПВС позволила исключить остаточное электростатическое напряжение, улучшило физико-механические и гемосовместимые свойства, однако при подкожной имплантации крысам привела к кальцификации образцов. Таким образом требуется проведение дальнейших исследований с оценкой оптимизации ПВС-слоя (толщина, степень сшивки, состав, промывки) для снижения склонности к кальцификации.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Акентьева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, BD, Chief Researcher, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institutes “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institutes “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institutes “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institutes “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Akentyeva Tatyana N., Junior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institutes “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Вклад авторов в статью

КЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОПС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АТН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KYuA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OPS – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ATN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. Ann Surg. 2016;263(1):12–19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286

2. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(6-2):125-132. https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-2.13

3. Head W.T, Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy J Card Surg. 2022 Jan;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.

4. Moris D., Chakedis J., Rahnemai-Azar A.A., Wilson A., Hennessy M.M., Athanasiou A., Beal E.W., Argyrou C., Felekouras E., Pawlik T.M. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management Gastrointest Surg. 2017 Oct;21(10):1713-1722. doi: 10.1007/s11605-017-3488-9.

5. Han E.S., Scheib S.A., Patzkowsky K.E., Simpson K., Wang K.C. The sticky business of adhesion prevention in minimally invasive gynecologic surgery. Curr Opin Obstet Gynecol. 2017 Aug;29(4):266-275. doi: 10.1097/GCO.0000000000000372.

6. Krielen P., Stommel M.W.J., Pargmae P., Bouvy N.D., Bakkum E.A., Ellis H., Parker M.C., Griffiths E.A., van Goor H., Ten Broek R.P.G. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). Lancet. 2020 Jan 25;395(10220):272. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30066-0.

7. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4917-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917

8. Klicova M., Rosendorf J., Erben J., Horakova J. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions. ACS Omega . 2023 May 27;8(23):20152–20162. doi: 10.1021/acsomega.3c00341

9. Feng B., Wang S., Hu D., Fu W., Wu J., Hong H., Domian I.J., Li F., Liu J.

Bioresorbable electrospun gelatin/polycaprolactone nanofibrous membrane as a barrier to prevent cardiac postoperative adhesion Acta Biomater. 2019 Jan 1:83:211-220. doi: 10.1016/j.actbio.2018.10.022.

10. Shalumon K T, Sheu C., Chen C.-H., Chen S.-H., Jose G., Kuo C.-Y., Chen J.-P. Multi-functional electrospun antibacterial core-shell nanofibrous membranes for prolonged prevention of post-surgical tendon adhesion and inflammation Acta Biomater. 2018 May:72:121-136. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.044.

11. Chen C.-T, Chen C.-H., Sheu C., Chen J.-P. Ibuprofen-Loaded Hyaluronic Acid Nanofibrous Membranes for Prevention of Postoperative Tendon Adhesion through Reduction of Inflammation Int J Mol Sci . 2019 Oct 11;20(20):5038. doi: 10.3390/ijms20205038.

12. Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Ефремова Н.А. Антибактериальная эффективность биодеградируемых мембран, содержащих тигециклин, в эксперименте *in vivo*. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S):110-119. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119

13. Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P., Sánchez, M. L. Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. International Journal of Pharmaceutics, 600, 2021, 120478. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120478

14. Luo, Q., Shan, Y., Zuo, X., Liu, J. Anisotropic tough poly(vinyl alcohol)/graphene oxide nanocomposite hydrogels for potential biomedical applications. RSC Adv, 2018,8, 13284-13291. doi:10.1039/c8ra00340h

15. Пыкин А.Л., Резвова М.А., Ткаченко Т.Б., Жеребцов С.И., Онищенко П.С., Глушкова Т.Б., Борисова Н.Н., Клышников К.Ю., Акентьева Т.Н., Овчаренко Е.А. Криогели поливинилового спирта как полимерная матрица для разработки биосовместимых материалов медицинского применения. Бутлеровские сообщения. 2025. Т.81. №1. С.80-90. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-81-1-80

16. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., Ткаченко В.О., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Разработка технологии формирования антитромбогенного лекарственного покрытия для биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра. Современные технологии в медицине. 2020; 12(6): 6–14. doi.org/10.17691/stm2020.12.6.01

17. Jung F., Braune S., Lendlein A. Haemocompatibility testing of biomaterials using human platelets. Clin Hemorheol Microcirc 2013; 53(1–2): 97–115, https://doi.org/10.3233/ch-2012-1579.

18. Юшков Б.Г., Сарапульцев А.П., Сарапульцев Г.П. Основные особенности экспериментальных моделей абдоминальных спаек. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2020; 13: 2: 157-162. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-2-157-162.

19. Teixeira M.A., Amorim M.T.P., Felgueiras H.P. Poly(Vinyl Alcohol)-Based Nanofibrous Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering Applications // Polymers. — 2020. — Т. 12, № 1. — Ст. 7. — DOI: 10.3390/polym12010007.

20. MerkleV. M., MartinD., HutchinsonM., TranP.L., BehrensA., Hossainy S., Sheriff J., Bluestein, D., WuX. , Slepian M. J. Hemocompatibility of Poly(vinyl alcohol)–gelatin core–shell electrospun nanofibers: A scaffold for modulating platelet deposition and activation // ACS Applied Materials & Interfaces. — 2015. — Т. 7, № 15. — С. 8302–8312. — DOI: 10.1021/acsami.5b01671.

21. Alexandre N., Ribeiro J., Gärtner A., Pereira T., Amorim I., Fragoso J., Lopes A., Fernandes J, Costa E., Santos-Silva A., Rodrigues M., Santos J.D., Maurício A.C., Luís A.L. Biocompatibility and hemocompatibility of polyvinyl alcohol hydrogel used for vascular grafting — in vitro and *in vivo* studies // Journal of Biomedical Materials Research Part A. — 2014. — Т. 102, № 12. — С. 4262–4275. — DOI: 10.1002/jbm.a.35098.

22. Vacanti N.M., Cheng H., Hill P.S., Guerreiro J. D.T., Dang T.T., Ma M., Watson S., Hwang N.S., LangerR., Anderson D.l.G. Localized delivery of dexamethasone from electrospun fibers reduces the foreign body response // Biomacromolecules. — 2012. — Т. 13, № 10. — С. 3031–3038. — DOI: 10.1021/bm300520u.

23. Omidian, H.; Wilson, R.L. PLGA Implants for Controlled Drug Delivery and Regenerative Medicine: Advances, Challenges, and Clinical Potential. Pharmaceuticals 2025, 18, 631. https://doi.org/10.3390/ ph18050631

REFERENCES

1. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. Ann Surg. 2016;263(1):12–19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286

2. Shurygin M.G., Shurygina I.A. Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(6-2):125-132. (In Russ.) https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-2.13

3. Head W.T, Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy J Card Surg. 2022 Jan;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.

4. Moris D., Chakedis J., Rahnemai-Azar A.A., Wilson A., Hennessy M.M., Athanasiou A., Beal E.W., Argyrou C., Felekouras E., Pawlik T.M. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management Gastrointest Surg. 2017 Oct;21(10):1713-1722. doi: 10.1007/s11605-017-3488-9.

5. Han E.S., Scheib S.A., Patzkowsky K.E., Simpson K., Wang K.C. The sticky business of adhesion prevention in minimally invasive gynecologic surgery. Curr Opin Obstet Gynecol. 2017 Aug;29(4):266-275. doi: 10.1097/GCO.0000000000000372.

6. Krielen P., Stommel M.W.J., Pargmae P., Bouvy N.D.,

Bakkum E.A., Ellis H., Parker M.C., Griffiths E.A., van Goor H., Ten Broek R.P.G. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). Lancet. 2020 Jan 25;395(10220):272. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30066-0.

7. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4917-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917

8. Klicova M., Rosendorf J., Erben J., Horakova J. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions. ACS Omega . 2023 May 27;8(23):20152–20162. doi: 10.1021/acsomega.3c00341

9. Feng B., Wang S., Hu D., Fu W., Wu J., Hong H., Domian I.J., Li F., Liu J.

Bioresorbable electrospun gelatin/polycaprolactone nanofibrous membrane as a barrier to prevent cardiac postoperative adhesion Acta Biomater. 2019 Jan 1:83:211-220. doi: 10.1016/j.actbio.2018.10.022.

10. Shalumon K T, Sheu C., Chen C.-H., Chen S.-H., Jose G., Kuo C.-Y., Chen J.-P. Multi-functional electrospun antibacterial core-shell nanofibrous membranes for prolonged prevention of post-surgical tendon adhesion and inflammation Acta Biomater. 2018 May:72:121-136. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.044.

11. Chen C.-T, Chen C.-H., Sheu C., Chen J.-P. Ibuprofen-Loaded Hyaluronic Acid Nanofibrous Membranes for Prevention of Postoperative Tendon Adhesion through Reduction of Inflammation Int J Mol Sci . 2019 Oct 11;20(20):5038. doi: 10.3390/ijms20205038.

12. Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Efremova N.A. Antibacterial effectiveness of biodegradable membranes containing tigecycline in an *in vivo* experiment. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S):110-119. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119

13. Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P., Sánchez, M. L. Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. International Journal of Pharmaceutics, 600, 2021, 120478. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120478

14. Luo, Q., Shan, Y., Zuo, X., Liu, J. Anisotropic tough poly(vinyl alcohol)/graphene oxide nanocomposite hydrogels for potential biomedical applications. RSC Adv, 2018,8, 13284-13291. doi:10.1039/c8ra00340h

15. Alexey L. Pykin, Maria A. Rezvova, Tatyana B. Tkachenko, Sergey I. Zherebtsov, Pavel S. Onishchenko, Tatyana B. Glushkova, Natalia N. Borisova, Kirill Yu. Klyshnikov, Tatyana N. Akentieva, Evgeny A. Ovcharenko. Cryogels of polyvinyl alcohol as a polymer matrix for the development of biocompatible materials for medical use. Butlerov Communications C. 2025. Vol.10. No.1. Id.1. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-81-1-80/ROI-jbc-C/25-10-1-1

16. Antonova L.V., Krivkina E.O., Rezvova M.A., Sevostyanova V.V., Tkachenko V.O., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. A technology for anti-thrombogenic drug coating of small-diameter biodegradable vascular prostheses. Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12(6): 6–14, https://doi.org/10.17691/stm2020.12.6.01

17. Jung F., Braune S., Lendlein A. Haemocompatibility testing of biomaterials using human platelets. Clin Hemorheol Microcirc 2013; 53(1–2): 97–115, https://doi.org/10.3233/ch-2012-1579.

18. Yushkov B.G., Sarapultsev A.P., Sarapultsev G.P. The Main Characteristics of Experimental Models of Adhesions Induction. Journal of experimental and clinical surgery 2020; 13: 2: 157-162. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-2-157-162.

19. Teixeira M.A., Amorim M.T.P., Felgueiras H.P. Poly(Vinyl Alcohol)-Based Nanofibrous Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering Applications // Polymers. — 2020. — Т. 12, № 1. — Ст. 7. — DOI: 10.3390/polym12010007.

20. MerkleV. M., MartinD., HutchinsonM., TranP.L., BehrensA., Hossainy S., Sheriff J., Bluestein, D., WuX. , Slepian M. J. Hemocompatibility of Poly(vinyl alcohol)–gelatin core–shell electrospun nanofibers: A scaffold for modulating platelet deposition and activation // ACS Applied Materials & Interfaces. — 2015. — Т. 7, № 15. — С. 8302–8312. — DOI: 10.1021/acsami.5b01671.

21. Alexandre N., Ribeiro J., Gärtner A., Pereira T., Amorim I., Fragoso J., Lopes A., Fernandes J, Costa E., Santos-Silva A., Rodrigues M., Santos J.D., Maurício A.C., Luís A.L. Biocompatibility and hemocompatibility of polyvinyl alcohol hydrogel used for vascular grafting — in vitro and *in vivo* studies // Journal of Biomedical Materials Research Part A. — 2014. — Т. 102, № 12. — С. 4262–4275. — DOI: 10.1002/jbm.a.35098.

22. Vacanti N.M., Cheng H., Hill P.S., Guerreiro J. D.T., Dang T.T., Ma M., Watson S., Hwang N.S., LangerR., Anderson D.l.G. Localized delivery of dexamethasone from electrospun fibers reduces the foreign body response // Biomacromolecules. — 2012. — Т. 13, № 10. — С. 3031–3038. — DOI: 10.1021/bm300520u.

23. Omidian, H.; Wilson, R.L. PLGA Implants for Controlled Drug Delivery and Regenerative Medicine: Advances, Challenges, and Clinical Potential. Pharmaceuticals 2025, 18, 631. https://doi.org/10.3390/ ph18050631

Для цитирования: *Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Онищенко П.С., Кошелев В.А., Акентьева Т.Н. Поверхностная модификация биодеградируемых противоспаечных мембран поливиниловым спиртом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 136-146. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-136-146*

To cite: *Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Onishchenko P.S., Koshelev V.A., Akentyeva T.N. Surface modification of biodegradable anti-adhesive membranes with polyvinyl alcohol to improve biocompatibility. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 136-146. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-136-146*

УДК 615.472:620.1:678
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-147-156

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ И ПРОЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИМЕРНЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, Е.А. Торгунакова, Т.В. Глушкова, В.А. Кошелев, К.Ю. Клышников, Л.В. Антонова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Проведены тестирования прототипов полимерных сосудистых протезов малого диаметра в соответствии с требованиями Государственных стандартов. Полимерные сосудистые протезы PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ показали высокую устойчивость к механическим и гидродинамическим воздействиям, подтверждая перспективность их долгосрочного использования.

Актуальность	Испытания сосудистых протезов в соответствии с Государственными стандартами критически важны для обеспечения их безопасности, эффективности и качества, что напрямую влияет на здоровье пациентов.
Цель	Выполнить тестирование прототипов полимерных сосудистых протезов на предмет структурных и прочностных характеристик в соответствии с ГОСТ.
Материалы и методы	Трубчатые сосудистые протезы были изготовлены методом эмульсионного электроспиннинга из раствора поликапролактона и полиуретана с комплексом проангиогенных факторов в хлороформе. На внутренней поверхности протеза сформировано гидрогелевое покрытие с илопростом и гепарином. Оценена структура поверхности, планиметрическая пористость, давление просачивания воды, механические свойства протезов до и после многократных прокалываний иглой. Статистическая обработка данных проведена в программе GraphPad Prism 8.
Результаты	Полимерный сосудистый протез представлял собой эластичную трубку длинной 8,0–10,0 см. Посредством СЭМ установлено, что стенка протеза имела однородную структуру без расслоений. Структура как внешней, так и внутренней поверхности представлена сетью хаотично направленных волокон, которые формировали взаимопроникающие поры. Относительная планиметрическая пористость внешней стороны составила 59,07 (51,23; 72,80) %, внутренней – 63,43 (58,56; 63,76) %. Давление на образец к моменту просачивания воды составило 240,0 (80,0; 300,0) мм рт. ст. Прочность сосудистых протезов в продольном направлении составила 0,042 (0,041; 0,044) кН, в окружном – 0,068 (0,038; 0,073) кН/мм. После нанесения 8, 16 и 24 проколов иглой 16G. наблюдали снижение прочности протезов на 27,9, 30,88 и 47,06%, соответственно, ($p > 0,05$). Прочность удержания нити стенкой сосудистого протеза колебалась от 0,70 (0,593; 0,99) г до 1,370 (0,84; 1,688) г без статистически значимых различий между центральной, верхней и нижней зонами среза протеза ($p > 0,05$). Прорезывание нитью стенки сосудистого протеза не выявлено.
Заключение	Полимерные сосудистые протезы с ростовым факторами, прошедшие процедуру модифицирования с целью формирования лекарственного покрытия на внутренней поверхности, продемонстрировали высокую устойчивость к физическим внешним воздействиям в виде прокалывания иглой большого диаметра и гидродинамической нагрузки, что предполагает успех в случае их долгосрочного использования.

Ключевые слова Сосудистый протез малого диаметра • Электроспиннинг • Полиуретан • Поликапролактон • Сканирующая электронная микроскопия

Поступила в редакцию: *27.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.04.2025;* ***принята к печати:*** *02.06.2025*

Для корреспонденции: *Евгения Андреевна Сенокосова, sergeewa.ew@yandex.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgenia A. Senokosova, sergeewa.ew@yandex.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

INVESTIGATION OF STRUCTURAL AND STRENGTH CHARACTERISTICS OF POLYMERIC VASCULAR PROSTHESES

E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, E.A. Torgunakova, T.V. Glushkova, V.A. Koshelev, K.Yu. Klyshnikov, L.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Testing of prototypes of small-diameter polymer vascular prostheses was conducted in accordance with the requirements of State Standards. The polymer vascular prostheses PCL/PU/GFmix/Ilo/Hep demonstrated high resistance to mechanical and hydrodynamic impacts, confirming their potential for long-term use.

Background	Testing of vascular prostheses in accordance with State Standards is critically important to ensure their safety, efficacy, and quality, which directly impacts patient health.
Aim	To test prototypes of polymer vascular grafts for structural and mechanical properties in accordance with state standards.
Methods	Tubular vascular grafts were fabricated using emulsion electrospinning from a solution of polycaprolactone and polyurethane with a complex of pro-angiogenic factors in chloroform. A hydrogel coating containing iloprost and heparin was formed on the inner surface of the graft. The surface structure, planimetric porosity, water leakage pressure, and mechanical properties of the grafts were evaluated before and after multiple needle punctures. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.
Results	The polymer vascular graft was an elastic tube with a length of 8.0–10.0 cm. Scanning electron microscopy (SEM) revealed that the graft wall had a homogeneous structure without delamination. Both the external and internal surfaces exhibited a network of randomly oriented fibers forming interconnected pores. The relative planimetric porosity of the external side was 59.07 (51.23; 72.80) %, and that of the internal side was 63.43 (58.56; 63.76) %. The water leakage pressure was 240.0 (80.0; 300.0) mmHg. The tensile strength of the vascular grafts was 0.042 (0.041; 0.044) kN in the longitudinal direction and 0.068 (0.038; 0.073) kN/mm in the circumferential direction. After 8, 16, and 24 punctures with a 16G needle, the strength of the grafts decreased by 27.9, 30.88 and 47.06%, respectively ($p > 0.05$). The suture retention strength of the graft wall ranged from 0.70 (0.593; 0.99) g to 1.370 (0.84; 1.688) g, with no statistically significant differences between the central, upper, and lower sections of the graft ($p > 0.05$). No suture cut-through was observed.
Conclusion	Polymer vascular grafts with growth factors, modified to form a drug-eluting coating on the inner surface, demonstrated high resistance to physical external impacts such as large-diameter needle punctures and hydrodynamic pressure, suggesting potential success for long-term use.

Keywords Small-diameter vascular graft • Electrospinning • Polyurethane • Polycaprolactone • Scanning electron microscopy

Received: *27.03.2025;* ***received in revised form:*** *30.04.2025;* ***accepted:*** *02.06.2025*

Введение

Проведение испытаний сосудистых протезов в соответствии с Государственными стандартами является критически важным этапом для обеспечения их безопасности, эффективности и качества [1]. Надежность сосудистых протезов для замены поврежденных или пораженных сосудов напрямую будет влиять на здоровье и жизнь пациентов. Государственные стандарты устанавливают строгие требования к биосовместимости, механической прочности и устойчивости сосудистых протезов к различным нагрузкам [2]. Испытания позволяют убедиться, что протезы не вызовут отторжения, воспаления или других осложнений после имплантации. Это минимизирует риски для пациентов и повышает доверие к медицинским изделиям. Стан-

дарты регулируют процессы производства, тестирования и контроля качества сосудистых протезов. Испытания по ГОСТ или другим нормативным документам позволяют выявить возможные дефекты, такие как микротрещины, недостаточная прочность швов или несоответствие размеров [3]. Это обеспечивает долговечность и надежность протезов в условиях эксплуатации.

Собственные разработанные полимерные функционально активные сосудистые протезы прошли все этапы тестирования *in vitro* и *in vivo*, включая преклинические испытания на модели приматов [4–6]. Испытания по государственным стандартам являются обязательным этапом для получения разрешительных документов. Это подтверждает, что продукция соответствует всем нормативным требованиям и может быть использована в клинической практике. Становиться важным вопрос проведения и протоколирования дополнительных исследований уже в жестких рамках, регламентированных ГОСТ [7].

Цель исследования – выполнить тестирование прототипов полимерных сосудистых протезов на предмет структурных и прочностных характеристик в соответствии с ГОСТ.

Материалы и методы

Изготовление сосудистых протезов

Протезы изготавливали методом эмульсионного электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (MECC, Япония) из единого раствора, включающего 5,2% ε-поликапролактона (Sigma-Aldrich, США), 3,25% полиуретана – (Lubrizol Advanced Materials, США), 0,65% плюроника (Sigma-Aldrich, США), комплекса вводимых одномоментно проангиогенных ростовых факторов в конечной концентрации 10 мкг/мл каждого: фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor/VEGF, ООО «СайСторЛаб», Россия), фактора роста фибробластов (Fibroblast growth factor/bFGF, ООО «СайСторЛаб») и хемоаттрактантной молекулой SDF-1α (Stromal cell-derived factor-1/SDF-1α, SRP327, Cloud-Clone Corp., China). В роли растворителя выступил хлороформ (АО «Вектон», Россия). Параметры электроспиннинга: напряжение 22 kV, скорость вращения коллектора 200 об/мин, скорость подачи раствора 0,5 мл/час, время очистки иглы 30 с, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см. Диаметр намоточного коллектора составил 3,0 и 3,5 мм. После высыхания на поверхности трубчатых каркасов PCL/PU/GFmix формировали гидрогелевое покрытие из 10% водного раствора поливинилпирролидона (PVP, PanReac AppliChem, Испания). Образцы выдерживали в приготовленном растворе в течение 30 минут с дальнейшим удалением излишнего PVP с последующим высушиванием на при комнатной температуре. Далее протезы помещали в стеклянные пробирки, заполняли аргоном и подвергали ионизирующему излучению с общей дозой поглощения 15 кГр с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5МэВ 50 кВТ (Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Россия). Далее к поверхности протезов PCL/PU/GFmix/PVP методом комплексообразования присоединяли антиагрегант илопрост (Ilo, Вентавис, BERLIMED, S.A., Испания) и нефракционированный гепарин (Hep, Московский эндокринный завод ФГУП, Россия), выдерживая протезы в течение 30 минут в глициновом растворе pH 2,3–2,6, содержащем вышеуказанные лекарственные препараты в концентрациях 0,4 мкг/мл и 125 МЕ/мл, соответственно. После высушивания получали сосудистые протезы PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$.

Структура поверхностей сосудистых протезов

Оценку структуры внутренней и внешней поверхностей проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером 0,5 × 0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия).

Дальнейшие испытания проведены согласно ГОСТ Р ИСО 7198-2013 «Имплантаты для сердечно-сосудистой системы. Трубчатые сосудистые протезы».

Планиметрическая пористость

Площадь пор и пористость оценивали при помощи программы ImageJ (National Institutes of Health) по изображениям СЭМ. Площадь пустот определяли по отдельности с внешней и внутренней стороны протеза. Измерение выполнялось по внешнему слою в шести областях каждого микроснимка. Изначально в программе ImageJ выставлялась шкала измерения по той величине, которая была выставлена при микроскопическом исследовании на СЭМ. Затем измерялась площадь пустот путем обозначения их на полях зрения. С помощью инструмента ROI Manager были отмечены все обнаруженные поры на внешнем слое каждого микроснимка. На образец в среднем приходилось 100 измерений. Общая площадь материала, включающая в себя площадь пустот, составляла 1 791,748 мкм. Пористость образцов была рассчитана по формуле:

$$P = 100 \times \frac{\text{общая площадь пустот}}{\text{общая площадь пустот} + \text{общая площадь материала}}$$

Давление просачивания воды

Испытания проводили при комнатной темпе-

ратуре. Делали вырезку образца из центральной части протеза. Далее образец разрезали вдоль, расправляя в пласт, немного смачивая чтобы образец хорошо расправился. Расправленный кусочек образца закрепляли между зажимами и устанавливали на емкость для поддержания давления. Затем к емкости с закрепленным образцом присоединяли шприц-манометр объемом 25 мл (Tsunami Medical, Италия) для подачи ступенчатого давления и цифровой манометр Meriam серия M2 модели M200-R (Meriam, США) для контроля и измерения поданного на образец давления. Давление на образец подавалось ступенчато, с шагом в 10 мм рт. ст., с задержкой в 1 секунду на каждом этапе. Испытание прекращали сразу после появления на поверхности образца воды.

Механические свойства

Оценку механических свойств сосудистых протезов осуществляли на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) с использованием датчика номинальной нагрузкой 50 Н, при температуре 37 ºС. Скорость нагружения при испытаниях составляла 100 мм/мин. Толщину стенки графтов оценивали с помощью толщиномера Digimatic 547–301 (Mitutoyo, Япония) с погрешностью не более 20 μм. Для измерения линейных размеров использовали штангенциркуль ШЦЦ-I-150 (ЧИЗ, Россия) с погрешностью до 0,03 мм. Каждый сосудистый протез был разделен как минимум на 5 образцов: для оценки прочности в продольном и окружном направлениях, а также на образцы для 8, 16 и 24 проколов. Предварительно образцы были выдержаны в физиологическом растворе в течении 5–10 минут.

Оценку прочности сосудистых протезов после многократных проколов осуществляли в условия, идентичных условиям испытаний в окружном направлении. В исследовании использовали фрагменты тех же протезов, которые были использованы при оценке прочности в окружном направлении. На 1/3 поверхности образца были сформированы 8, 16 или 24 прокола иглой 16G.

Значение 8, 16 и 24 прокола на 1 см^2 внешней поверхности соответствует примерно 6, 12 и 18 месяцам клинического использования при диализе. Это подразумевает 6 проколов в неделю на 1/3 внешней поверхности протеза длинной 30 см.

Оценку прочности сосудистых протезов в продольном направлении осуществляли на трубчатых сегментах размером 25 мм, которые фиксировали в зажимах с покрытием вулколан. Расстояние между зажимами (рабочая длинна образца) составляло 15 мм. Предварительно образцы были выдержаны в физиологическом растворе в течении 5–10 минут.

Оценку удержания нити стенкой сосудистых протезов осуществляли разрез протеза под углом 45° к продольной оси. Для каждого образца проведено по три испытания при проколе: в верхней, нижней и центральной частях среза. С помощью шовного материала Prolene 7/0 (Ethicon) через одну стенку протеза на расстоянии 2 мм от среза формировали полупетлю. Вытягивание нити осуществляли со скоростью 100 мм/мин, фиксировали силу, необходимую для вытягивания нити из протеза (20 мм) или вызывающую повреждение стенки протеза.

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me (25%; 75%)). Статистически значимые различия между независимыми группами оценивали критерием Краскела–Уоллиса с коррекцией результатов с учетом множественности сравнения методом FDR. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$ во всех тестах.

Результаты

Сосудистый протез PCL/PU/GFmix/$^{По/Нер}$, изготовленный методом эмульсионного электроспиннинга, представлял собой эластичную трубку длиной 8,0–10,0 см и диаметром 3,0–3,5 мм (рис. 1). Протез легко поддавался манипуляциям по формированию нужной формы и длинны ножницами и не скользил в резиновых и латексных перчатках как во влажном, так и сухом состоянии.

Структура поверхности и пористость

Посредством СЭМ поперечного среза протеза установлено, что его стенка – это пористый сплошной слой без радиальных расслоений (рис. 2). Отсутствие последних подтверждает правильность выбора стратегии по изготовлению изделия из единого сополимерного раствора и на постоянном режиме электроспиннинга. Структура как внешней, так и внутренней поверхности представлена переплетенной сетью волокон без образования «бусин» и других нежелательных структур. Относительная планиметрическая пористость внешней стороны составила 59,07 (51,23; 72,80) %, внутренней – 63,43 (58,56; 63,76) %.

Давление просачивания воды

Аппаратура для проведения испытаний по установлению давления просачивания воды, согласно ГОСТ, должна включать установку, способную подавать ступенчато увеличивающееся давление на образец до возникновения утечки. Также следует

использовать соответствующий датчик давления. Собственная установка соответствует требованиям стандарта и представлена на рис. 3*A*; крепление для фиксации образца – на рис. 3*B*.

Согласно ГОСТ, образцы заполняли водой и подавали начальное давление, равное значению, определенному изготовителем. Затем давление постепенно увеличивали. Как только на внешней поверхности появлялась вода, записывали давление, и прекращали испытание. Данные испытания проведены с корректировкой: собственные образцы не удалось заполнить водой, однако они были предварительно ею смочены. Остальные манипуляции соответствовали ГОСТ (рис. 4). При этом конечное давление на образец составило 240,0 (80,0; 300,0) мм рт. ст.

Механические свойства

Прочность сосудистых протезов в продольном направлении при толщине стенки 0,0685 (0,0648; 0,0693) мм составила 0,042 (0,041; 0,044) кН. Прочность изделий при толщине стенки 0,685 (0,648; 0,693) мм в окружном направлении составила 0,068 (0,038; 0,073) кН/мм. После нанесения 8, 16 и 24 проколов иглой 16G. наблюдали снижение прочности протезов на 27,9, 30,88 и 47,06% соответственно, без статистически значимых различий ($p > 0,05$; табл. 1).

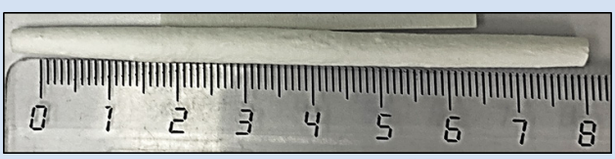


Рисунок 1. Вид протеза PCL/PU/GFmix/Ило/Нер
Figure 1. Type of PCL/PU/GFmix/Ило/Нер prosthesis

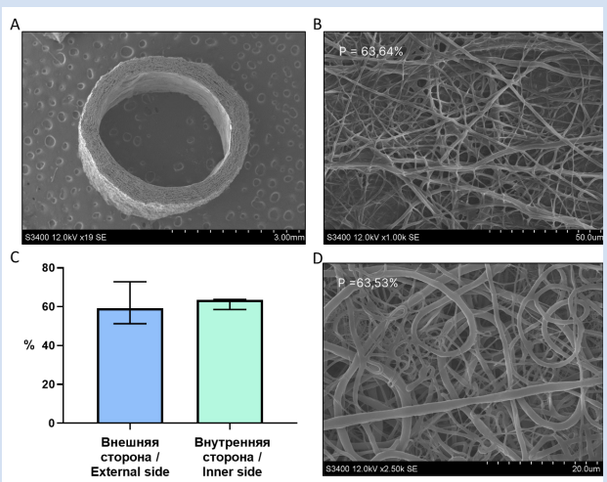


Рисунок 2. Сканирующая электронная микроскопия протезов PCL/PU/GFmix/Ило/Нер с расчетом пористости поверхностей: *A* – поперечный срез протеза; *B* – внешняя сторона протеза; *C* – относительная пористость; *D* – внутренняя сторона
Figure 2. Scanning electron microscopy of PCL/PU/GFmix/Ило/Нер prostheses: *A* – cross–section of the prosthesis; *B* – external side of the prosthesis; *C* – relative porosity; *D* – inner side of the prosthesis

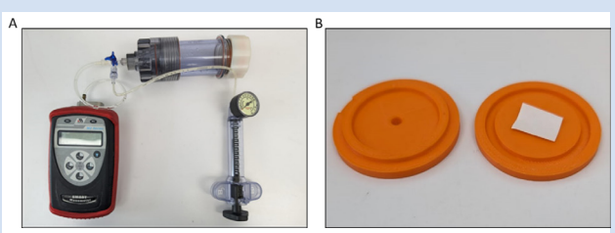


Рисунок 3. Установка для испытания определения давления просачивания воды через стенку протеза: *A* – шприц-манометр ротационный; ручной цифровой манометр; емкость для поддержания заданного давления; *B* – крепление для фиксации образца
Figure 3. Installation for testing the pressure of water seepage through the wall of the prosthesis: *A* – rotary syringe pressure gauge; manual digital pressure gauge; container for maintaining the set pressure; *B* – attachment for fixing the sample

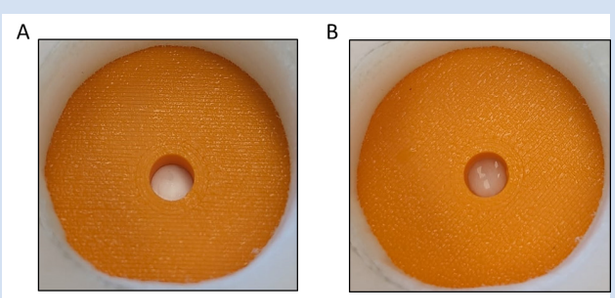


Рисунок 4. Испытание образца: *A* – начало испытания (сухой образец); *B* – конец испытания (появление воды на поверхности образца)
Figure 4. Sample test: *A* – start of the test (dry sample); *B* – end of the test (appearance of water on the surface of the sample)

Таблица 1. Прочность сосудистых протезов в окружном направлении и после множественных проколов
Table 1. Strength of vascular prostheses in the circumferential direction and after multiple punctures

	Сила, приложенная к образцу до начала разрушения/2 исходные длины образца, кН/мм / Force applied to the sample before the onset of destruction/2 initial sample lengths, kN/mm	Напряжение/2 исходные длины образца, МПа/мм / Stress/2 initial sample lengths, MPa/mm	Толщина стенки исследуемого сегмента, мм / Wall thickness of the segment under study, mm
	Me (25%; 75%)		
Без проколов / No punctures	0,068 (0,038; 0,073)	5,39 (3,73; 5,67)	0,875 (0,825; 0,948)
8 проколов / 8 punctures	0,049 (0,025; 0,061)	4,11 (2,92; 4,64)	0,870 (0,863; 0,888)
16 проколов / 16 punctures	0,047 (0,027; 0,06)	3,87 (3,03; 4,45)	0,815 (0,698; 0,885)
24 прокола / 24 punctures	0,036 (0,028; 0,056)	3,36 (2,71; 4,02)	0,880 (0,778; 0,973)

Образцы сосудистых протезов до и после проколов представлены на рис. 5.

Прочность удержания нити стенкой сосудистого протеза при ее толщине 0,915 (0,841; 0,951) мм составила от 0,70 (0,593; 0,99) г до 1,370 (0,84; 1,688) г без статистически значимых различий между разными зонами среза (центральной, верхней и нижней) ($p > 0,05$; табл. 2). Прорезывание нитью стенки сосудистого протеза не выявлено.

Обсуждение

Разработка сосудистых протезов малого диаметра представляет собой одну из наиболее актуальных и сложных задач в современной сосудистой хирургии и регенеративной медицине [8]. Такие протезы крайне востребованы для восстановления кровотока в коронарных артериях, а также в периферических сосудах. Однако создание эффективных и долговечных протезов малого диаметра (менее 6 мм) сопряжено с рядом существенных трудностей. Основными проблемами являются высокая склонность к тромбообразованию из-за медленного кровотока в узких просветах, риск развития рестеноза вследствие гиперплазии интимы, а также несоответствие механических свойств протезов естественным сосудам [9, 10].

Для преодоления этих ограничений необходимы инновационные подходы, включающие использование биосовместимых материалов с улучшенными гемодинамическими и механическими характеристиками, разработку методов поверхностного модифицирования для повышения тромборезистентности [11, 12]. Кроме того, важным направлением является создание протезов, способных к регенерации и интеграции с тканями пациента, что может быть достигнуто за счет применения биодеградируемых материалов и клеточных технологий [13]. Успешное решение этих задач позволит не только повысить эффективность хирургического лечения, но и значительно улучшить качество жизни пациентов, снизив частоту повторных операций и послеоперационных осложнений.



Рисунок 5. Образцы сосудистых протезов после проколов: *A* – без проколов; *B* – 8 проколов; *C* – 16 проколов; *D* – 24 прокола
Figure 5. Samples of vascular prostheses after punctures: *A* – no punctures; *B* – 8 punctures; *C* – 16 punctures; *D* – 24 punctures

Таблица 2. Удержания нити стенкой сосудистого протеза
Table 2. Thread retention by vascular prosthesis wall

	Сила, приложенная к нити для вытягивания, г / The force applied to the pulling thread, g	Толщина стенки исследуемого сегмента, мм / Wall thickness of the segment under study, mm
	Me (25%; 75%)	
Центральная часть / Central part	1,370 (0,84; 1,688)	0,915 (0,841; 0,959)
Верхняя часть / Upper part	1,185 (0,698; 1,245)	0,915 (0,841; 0,951)
Нижняя часть / Lower part	0,70 (0,593; 0,99)	0,915 (0,841; 0,951)

Сосудистые протезы PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$, успешно прошедшие комплекс различных *in vitro* и *in vivo* испытаний и планируемые к процедуре сертификации [4–6], в обязательном порядке должны быть протестированы в соответствии со стандартами, регулирующими требования к качеству и износостойкости медицинских изделий. В данном исследовании оценены обязательные параметры разработанных сосудистых протезов в соответствии с методиками, описанными ГОСТ Р ИСО 7198-2013 «Имплантаты для сердечно-сосудистой системы. Трубчатые сосудистые протезы» (дата введения 01.03.2015).

Ранее была исследована характеристика внутренней поверхности протеза PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ посредствам СЭМ, в том числе проведена работа с замером пор. Установлено, что на внутренней поверхности диаметр пор составил 5,4 (3,8; 8,4) мкм [4]. Однако ГОСТ требует определить такой параметр как «пористость». Исследовали как внутреннюю, так и внешнюю поверхность. В итоге получены новые данные: пористость внешней стороны составила протеза – 59,07 (51,23; 72,80) %, внутренней – 63,43 (58,56; 63,76) %. Пористость протеза PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ ниже в сравнение с многослойным сосудистым протезом, разработанным Stowell C.E.T. и коллегами, который состоял из внутреннего слоя на основе поли(глицерол себацината) и внешнего армирующего слоя из PCL. У протеза Stowell C.E.T. пористость внутренней поверхности составляла 66,4 ± 3,2%, а внешней – 80,5 ± 2,1%. Однако имплантация таких протезов овцам привела к развитию аневризм стенки протезов и выраженной воспалительной реакции в их толще, последнюю исследователи связали с высокой пористостью материала [14]. В отличие от этого, тестирование протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ на модели приматов продемонстрировало устойчивость к аневризмам и умеренную воспалительную реакцию [6]. Определенная степень пористости изделий, предназначенных для замещения сосудистой стенки, необходима для интеграции с окружающими тканями [15]. Пористость материала определяет его водопроницаемость, что, с одной стороны, способствует питанию окружающих тканей, но с другой – повышает риски геморрагических осложнений. Чрезмерная проницаемость (> 50 мл × мин$^{-1}$ × см$^{-2}$ при 120 мм рт. ст.) приводит к усиленной активации

тромбоцитов, патологической липидной инфильтрации и клинически значимым кровотечениям на фоне антикоагулянтной терапии [16]. Кроме того, следует учитывать давление крови в артерии равно 200 мм рт. ст. [17]. Согласно ГОСТ необходимо измерить давление просачивания воды сквозь стенку изделия под давлением. Давление просачивания воды сквозь стенку протеза PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ равно 240,0 (80,0; 300,0) мм рт. ст. Материал сосудистого протеза обладает достаточной устойчивостью к проникновению жидкости при давлениях, соответствующих реальным условиям артерий.

Критически важными параметрами при оценке функциональной пригодности сосудистых протезов являлись не только исходные прочностные характеристики материала, но и сохранение механической целостности после многократных пункционных воздействий, а также способность стенки протеза обеспечивать надежное удержание шовного материала.

В ходе проведенных исследований моделировали условия клинической эксплуатации артериовенозных шунтов для гемодиализа. Методика тестирования предусматривала нанесение 8, 16 и 24 пункционных воздействий иглой 16G, что соответствовало: 6, 12 и 18 месяцам эксплуатации при стандартном режиме диализа (3 процедуры в неделю) на участке длиной 30 см с локализацией проколов в наружной трети поверхности протеза. Результаты механических испытаний после проколов продемонстрировали снижение прочностных характеристик: после 8 пункций – уменьшение прочности на 27,9%; после 16 – снижение на 30,88%; после 24 пункций – снижение на 47,06%. Проведенные исследования демонстрировали высокую надежность сосудистого протеза в отношении удержания шовного материала, что подтвердилось рядом ключевых результатов: отсутствие статистически значимых различий между центральной, верхней и нижней зонами среза ($p > 0,05$) указало на гомогенность структуры материала и его устойчивость к локальным повреждениям; не зафиксировано случаев прорезывания шовного материала через стенку протеза, что подтвердило достаточную плотность и сопротивление материала механическому воздействию. Сосудистые протезы PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ сохраняют достаточную механическую прочность даже после многократных проколов, что подтверждает их пригодность для клинического применения.

Заключение

Проведение испытания структурных и прочностных характеристик сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ соответствовал ГОСТ Р ИСО 7198-2013. Полимерные сосудистые протезы с ростовым факторами, прошедшие процедуру модифицирования с целью формирования лекарственного покрытия на внутренней поверхности, продемонстрировали высокую устойчивость к физическим внешним воздействиям в виде прокалывания иглой большого диаметра и гидродинамической нагрузки, что предполагает успех в случае их долгосрочного использования.

Конфликт интересов

Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации №075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022, заключенного в целях реализации Распоряжения Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 года №1144-р.

Информация об авторах

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Author Information Form

Senokosova Evgenia A., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Krivkina Evgenia O., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Торгунакова Евгения Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

Torgunakova Evgenia A., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Glushkova Tatiana V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Klyshnikov Kirill Yu., PhD, Senior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Antonova Larisa V., PhD, MD, Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Вклад авторов в статью

СЕА – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕО – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТЕА – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГТВ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ККЮ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЛВ – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SEA – contribution to the concept of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEO – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TEA – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GTV – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKYu – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ALV – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перова Н.М. Испытания медицинских изделий – важный и обязательный этап в системе обеспечения безопасности их применения. Вестник Казанского технологического университета. 2014; 17(2):185–188.

2. ГОСТ Р ИСО 7198-2013 Имплантаты для сердечно-сосудистой системы. Трубчатые сосудистые протезы. Дата введения 01.03.2015. Подготовлен Федеральным государственным бюджетным учреждением "Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" РАМН (ФГБУ "НЦССХ им. А.Н.Бакулева" РАМН).

3. ГОСТ Р 58454-2019 Система разработки и постановки продукции на производство. Изделия медицинские. Дата введения 01.01.2020. Разработан Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») и Обществом с ограниченной ответственностью «Медтехстандарт» (ООО «Медтехстандарт»).

4. Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Matveeva V.G., Antonova L.V. Composite tissue-engineered small-diameter vascular grafts based on polycaprolactone and polyurethane with growth factors and atrombogenic drug coatings: surface ultrastructure, physical and mechanical properties. Sovremennye tehnologii v medicine 2024; 16(5): 18. DOI: 10.17691/stm2024.16.5.02;

5. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Тканеинженерный протез кровеносного сосуда: оценка качества материала и функциональной активности атромбогенного лекарственного покрытия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 193-201. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-193-201;

6. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Сардин Е.С., Сергеева Т.Ю., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Торгунакова Е.А., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Результаты преклинических испытаний протезов кровеносных сосудов малого диаметра на модели примата. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 90-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 января 2014 г. № 2н ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ СООТВЕТСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В ФОРМЕ ТЕХНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ГОСТ 31214-2016 Изделия медицинские. Требования к ИССЛЕДОВАНИЙ, КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ В ЦЕЛЯХ образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность. ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ.

8. Bačáková L., Chlupáč J., Filová E., Musílková J., Tomšů J., Wu Y.C., Svobodová L., Pražák Š., Brož A. Vascular Damage and Repair - Are Small-Diameter Vascular Grafts Still the "Holy Grail" of Tissue Engineering? Physiol Res. 2024;73(1):S335-S363. DOI: 10.33549/physiolres.935294;

9. Weekes A., Bartnikowski N., Pinto N., Jenkins J., Meinert C., Klein T.J. Biofabrication of small diameter tissue-engineered vascular grafts. Acta Biomater. 2022;138:92–111. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.11.012;

10. Zizhou R., Khoshmanesh K., Wang X., Houshyar S. Fabrication of Nanocomposites with High Elasticity and Strength for the Load-Bearing Layer of Small-Diameter Vascular Grafts. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(29):35411 35421. DOI: 10.1021/acsami.3c02397;

11. Moore M.J., Tan R.P., Yang N., Rnjak-Kovacina J., Wise S.G. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. Trends Biotechnol. 2022;40(6):693–707. DOI: 10.1016/j.tibtech.2021.11.003;

12. Немец Е.А., Белов В.Ю., Кирьяков К.С., Грудинин Н.В., Богданов В.К., Филиппов К.С., Никольская А.О., Тюняева И.Ю., Выпрышко А.А., Захаревич В.М., Басок Ю.Б., Севастьянов В.И. Биомиметический подход к разработке протезов кровеносных сосудов малого диаметра. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024;26(2):145–155. DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-145-155; Nemets E.A., Belov Yu.V., Kiryakov K.S., Grudinin N.V., Bogdanov V.K., Filippov K.S., Nikolskaya A.O., Tyunyaeva I.Yu., Vypryshko A.A., Zaxarevich V.M., Basok Yu.B., Sevastianov V.I. Biomimetic approach to the design of artificial small-diameter blood vessels. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2024;26(2):145–155. DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-145-155;

13. Guo J., Huang J., Lei S., Wan D., Liang B., Yan H., Liu Y., Feng Y., Yang S., He J., Kong D., Shi J., Wang S. Construction of Rapid Extracellular Matrix-Deposited Small-Diameter Vascular Grafts Induced by Hypoxia in a Bioreactor. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(2):844–855. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.2c00809;

14. Stowell C.E.T., Li X., Matsunaga M.H., Cockreham C.B., Kelly K.M., Cheetham J., Tzeng E., Wang Y. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. J Tissue Eng Regen Med. 2020;14(11):1673–1684. DOI:10.1002/term.3128;

15. Hernandez J.L., Woodrow K.A. Medical Applications of Porous Biomaterials: Features of Porosity and Tissue-Specific Implications for Biocompatibility. Adv Healthc Mater. 2022;11(9):e2102087. DOI: 10.1002/adhm.202102087;

16. Buddy D. Ratner, Thomas A. Horbett, William R. Wagner. Evaluation of Blood–Materials Interactions. Editor(s): William R. Wagner, Shelly E. Sakiyama-Elbert, Guigen Zhang, Michael J. Yaszemski. Biomaterials Science (Fourth Edition). Academic Press. 2020; Pages 879-898. DOI:10.1016/B978-0-12-816137-1.00059-3;

17. Johnson R., Ding Y., Nagiah N., Monnet E., Tan W. Coaxially-structured fibres with tailored material properties for vascular graft implant. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019;97:1 –11. DOI: 10.1016/j.msec.2018.11.036.

REFERENCES

1. Perova N.M. Testing of medical devices is an important and mandatory stage in the system of ensuring their safety. Bulletin of the Kazan Technological University. 2014; 17(2):185–188.

2. State Standard R ISO 7198-2013 Implants for cardiovascular system. Tubular vascular prostheses. Date of introduction: 01.03.2015. Prepared by the Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery" of the Russian Academy of Medical Sciences (FSBI "A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery" of the RAMS).

3. State Standard R 58454-2019 System for Development and Launch of Products into Production. Medical Devices. Date of introduction: 01.01.2020. Developed by the Federal State Unitary Enterprise "Russian Scientific and Technical Center for Information on Standardization, Metrology, and Conformity Assessment" (FSUE "STANDARTINFORM") and the Limited Liability Company "Medtechstandard" (LLC "Medtechstandard").

4. Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Matveeva V.G., Antonova L.V. Composite tissue-engineered small-diameter vascular grafts based on polycaprolactone and polyurethane with growth factors and

atrombogenic drug coatings: surface ultrastructure, physical and mechanical properties. Sovremennye tehnologii v medicine 2024; 16(5): 18. DOI: 10.17691/stm2024.16.5.02;

5. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Akentieva T.N., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Khanova M.Yu., Antonova L.V. Tissue-engineered vascular graft: assessment of material quality and activity of anti-trombogenic coating. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3):193-201. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-193-201;

6. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 90-103. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103;

7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 9, 2014, No. 2n ON THE APPROVAL OF THE PROCEDURE FOR CONFORMITY ASSESSMENT OF MEDICAL DEVICES IN THE FORM OF TECHNICAL TESTS, TOXICOLOGICAL STUDIES, CLINICAL TRIALS FOR THE PURPOSE OF STATE REGISTRATION OF MEDICAL DEVICES. GOST 31214-2016 Medical Devices. Requirements for Samples and Documentation Submitted for Toxicological, Sanitary-Chemical Tests, Sterility and Pyrogenicity Tests.

8. Bačáková L., Chlupáč J., Filová E., Musílková J., Tomšů J., Wu Y.C., Svobodová L., Pražák Š., Brož A. Vascular Damage and Repair - Are Small-Diameter Vascular Grafts Still the "Holy Grail" of Tissue Engineering? Physiol Res. 2024;73(1):S335-S363. DOI: 10.33549/physiolres.935294;

9. Weekes A., Bartnikowski N., Pinto N., Jenkins J., Meinert C., Klein T.J. Biofabrication of small diameter tissue-engineered vascular grafts. Acta Biomater. 2022;138:92–111. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.11.012;

10. Zizhou R., Khoshmanesh K., Wang X., Houshyar S. Fabrication of Nanocomposites with High Elasticity and Strength for the Load-Bearing Layer of Small-Diameter Vascular Grafts. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(29):35411 35421. DOI: 10.1021/acsami.3c02397;

11. Moore M.J., Tan R.P., Yang N., Rnjak-Kovacina J., Wise S.G. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. Trends Biotechnol. 2022;40(6):693–707. DOI: 10.1016/j.tibtech.2021.11.003;

12. Nemets E.A., Belov Yu.V., Kiryakov K.S., Grudinin N.V., Bogdanov V.K., Filippov K.S., Nikolskaya A.O., Tyunyaeva I.Yu., Vypryshko A.A., Zaxarevich V.M., Basok Yu.B., Sevastianov V.I. Biomimetic approach to the design of artificial small-diameter blood vessels. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2024;26(2):145–155. (In Russ.) DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-145-155;

13. Guo J., Huang J., Lei S., Wan D., Liang B., Yan H., Liu Y., Feng Y., Yang S., He J., Kong D., Shi J., Wang S. Construction of Rapid Extracellular Matrix-Deposited Small-Diameter Vascular Grafts Induced by Hypoxia in a Bioreactor. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(2):844–855. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.2c00809;

14. Stowell C.E.T., Li X., Matsunaga M.H., Cockreham C.B., Kelly K.M., Cheetham J., Tzeng E., Wang Y. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. J Tissue Eng Regen Med. 2020;14(11):1673–1684. DOI:10.1002/term.3128;

15. Hernandez J.L., Woodrow K.A. Medical Applications of Porous Biomaterials: Features of Porosity and Tissue-Specific Implications for Biocompatibility. Adv Healthc Mater. 2022;11(9):e2102087. DOI: 10.1002/adhm.202102087;

16. Buddy D. Ratner, Thomas A. Horbett, William R. Wagner. Evaluation of Blood–Materials Interactions. Editor(s): William R. Wagner, Shelly E. Sakiyama-Elbert, Guigen Zhang, Michael J. Yaszemski. Biomaterials Science (Fourth Edition). Academic Press. 2020; Pages 879-898. DOI:10.1016/B978-0-12-816137-1.00059-3;

17. Johnson R., Ding Y., Nagiah N., Monnet E., Tan W. Coaxially-structured fibres with tailored material properties for vascular graft implant. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019;97:1 –11. DOI: 10.1016/j.msec.2018.11.036.

Для цитирования: *Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Торгунакова Е.А., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Клышников К.Ю., Антонова Л.В. Исследование структурных и прочностных характеристик полимерных сосудистых протезов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 147-156. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-147-156*

To cite: *Senokosova E.A., Krivkina E.O., Torgunakova E.A., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Klyshnikov K.Yu., Antonova L.V. Investigation of structural and strength characteristics of polymeric vascular prostheses. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 147-156. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-147-156*

УДК 616.12–008.46
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-157-166

ORIGINAL STUDIES

СОЗДАНИЕ ПАТЧЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЁННОГО МИОКАРДА

М.С. Коломеец, М.Ю. Ханова, Н.Н. Борисова, А.А. Аронов, Е.А. Торгунакова, В.А. Кошелев, Е.О. Кривкина, Е.А. Сенокосова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Перспективным направлением тканевой инженерии является создание материалов для восстановления поврежденного миокарда. Ключевое преимущество материала на основе поливинилового спирта (PVA) – возможность изменения его свойств для соответствия требованиям биосовместимости, механическим характеристикам и другим.

Цель	Создать криогели на основе поливинилового спирта, а также изучить их структурные, физико-механические, смачивающие свойства и электрическую проводимость.
Материалы и методы	Криогели PVA в 0,9% NaCl и PVA в деионизированной воде изготавливали посредством 1, 3 или 5 циклов замораживания-оттаивания. Морфологию поверхности криогелей изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Прочностные и упруго-деформативные свойства материалов определены с использованием универсальной испытательной машины (Zwick/Roell, Германия). Оценена гидрофильность поверхности криогелей методом установки контактного угла смачиваемости в программе ImageJ (National Institutes of Health, США). Электрическую проводимость измеряли четырехзондовым методом при помощи мультиметра (EXCEL, Китай). Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPadPrism 8.0 (GraphPad Software, США). Значения $p < 0,05$ принимали как статистически значимые различия.
Результаты	Комплексный анализ СЭМ-изображений и измерений контактного угла смачиваемости PVA-гидрогелей показал, что использование 0,9% NaCl и 1–3 циклов замораживания-оттаивания формирует высокопористую и гидрофильную структуру с тонкими стенками пор. Криогели PVA_NaCl превосходили образцы на деионизированной воде по прочности и модулю упругости. Наибольшие механические характеристики наблюдались у PVA_NaCl после 3 циклов (прочность 0,82 (0,742; 0,849) МПа, удлинение 347,4 (307,6; 351,8) %, модуль Юнга 0,097 (0,092; 0,105) МПа). Электропроводимость PVA_NaCl достигала 0,531 См/м после 1 цикла, снижаясь с увеличением числа циклов; у PVA_H2O электропроводимость отсутствовала.
Заключение	Криогели PVA_NaCl с 0,9% NaCl обладают удовлетворительными физико-механическими и электропроводными свойствами, приближенными к параметрам миокарда. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности PVA_NaCl с 1–3 циклами замораживания-оттаивания в качестве материала для тканевой инженерии миокарда.

Ключевые слова Криогели • Поливиниловый спирт • Гидрофильность • Электропроводимость

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Марина Сергеевна Коломеец, marina.iakowlewa2010@yandex.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Marina S. Kolomeets, marina.iakowlewa2010@yandex.ru, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

DEVELOPMENT OF POLYVINYL ALCOHOL-BASED PATCHES FOR DAMAGED MYOCARDIUM REGENERATION

M.S. Kolomeets, M.Yu. Khanova, N.N. Borisova, A.A. Aronov, E.A. Torgunakova, V.A. Koshelev, E.O. Krivkina, E.A. Senokosova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• A promising area of tissue engineering is the creation of materials for the repair of damaged myocardium. The key advantage of a polyvinyl alcohol (PVA) – based material is the ability to change its properties to meet the requirements of biocompatibility, mechanical characteristics, and others.

Aim	Aim. To create cryogels based on polyvinyl alcohol and to study their structural, physico-mechanical, wetting properties and electrical conductivity.
Methods	Methods. PVA cryogels in 0.9% NaCl and PVA in deionized water were prepared using 1, 3, or 5 freeze-thaw cycles. The surface morphology of the cryogels was studied by scanning electron microscopy (SEM). The strength and elastic-deformative properties of the materials were determined using a universal testing machine (Zwick/Roell, Germany). The hydrophilicity of the cryogels' surface was assessed by measuring the contact angle using the ImageJ software (National Institutes of Health, USA). Electrical conductivity was measured by the four-point probe method using a multimeter (EXCEL, China). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.0 software (GraphPad Software, USA). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.
Results	Results. A comprehensive analysis of SEM images and contact angle measurements of PVA hydrogels showed that using 0.9% NaCl and 1–3 freeze-thaw cycles create a highly porous, hydrophilic structure with thin pore walls. PVA_NaCl cryogels outperformed samples prepared with deionized water in terms of strength and elastic modulus. The highest mechanical properties were observed for PVA_NaCl after 3 cycles (strength 0.82 (0.742; 0.849) MPa, elongation 347.4 (307.6; 351.8) %, Young's modulus 0.097 (0.092; 0.105) MPa). The electrical conductivity of PVA_NaCl reached 0.531 cm/s after 1 cycle but decreased with more cycles; PVA_H2O samples showed no conductivity.
Conclusion	Conclusion. PVA_NaCl cryogels with 0.9% NaCl exhibit good physico-mechanical and electrical properties close to those of myocardium. The results indicate the promise of PVA_NaCl cryogels with 1–3 freeze-thaw cycles as materials for myocardial tissue engineering.

Keywords Keywords: Cryogels • Polyvinyl alcohol • Hydrophilicity • Electrical conductivity

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда PVA – поливиниловый спирт

Введение

Несмотря на значительные достижения кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), особенно инфаркт миокарда (ИМ), остаются ведущей причиной смертности в мире [1–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год от ССЗ погибает 17,9 миллионов человек, что составляет 32% от всех смертей [5]. Ишемическая болезнь сердца, лежащая в основе ИМ, развивается из-за атеросклероза коронарных артерий, приводящего к гипоксии и некрозу кардиомиоцитов. Ключевыми факторами риска являются курение, гипертония, дислипидемия, диабет и малоподвижный образ жизни, которые усугубляют течение заболевания [4, 5].

После перенесенного ИМ в миокарде развиваются патологические изменения, которые включают воспалительную реакцию, замещение функциональной ткани фиброзным рубцом и ремоделирование желудочков, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности. Несмотря на существующие методы лечения, такие как медикаментозная терапия и реваскуляризация, они не способны полностью восстановить поврежденный миокард [3, 4].

В связи с этим перспективным направлением является тканевая инженерия, основанная на применении биоматериалов, имитирующих свойства нативного миокарда. Особый интерес представляют гидрогели – трехмерные полимерные сети с высоким содержанием воды (до 90%), сочетающие биосовместимость, механическую прочность и способность доставлять биоактивные молекулы [4–8]. Электропроводящие гидрогели, например, могут улучшать электрическую синхронизацию поврежденной ткани, уменьшая фиброз и поддерживая регенерацию [4]. Таким образом, разработка функциональных полимерных патчей для восстановления миокарда открывает новые возможности в лечении ИМ, преодолевая ограничения традиционных методов.

Среди огромного количества известных в настоящее время полимеров, используемых для получения гидрогелей, наиболее популярным является поливиниловый спирт [9].

Поливиниловый спирт – биосовместимый, биоразлагаемый и нетоксичный водорастворимый полимер. Благодаря своим гидроксильным группам он допускает изменения поверхностных и объемных свойств. Гидрогели PVA чаще всего получают с использованием физического сшивания – криогенной обработки, т.е. многократном замораживании-оттаивании растворов поливинилового спирта [10–12]. Этот простой и экологичный метод позволяет создавать макропористые структуры с уникальными механическими и диффузионными свойствами, сохраняя при этом высокую биосовместимость, нетоксичность и экономическую доступность, характерные для PVA [10, 11, 13–15].

Ключевые особенности криогелей PVA включают:

1. Легкость модификации свойств через изменение параметров синтеза (концентрация полимера, количество циклов замораживания-оттаивания) и введение добавок (наночастицы, биологически активные вещества) [10];

2. Преимущества физической сшивки – отсутствие токсичных сшивающих агентов и возможность регулировать пористость структуры [11];

3. Широкие биомедицинские перспективы благодаря сочетанию гидрофильности, кислородопроницаемости и химической стабильности [11, 13].

В рамках настоящего исследования криогели PVA рассматриваются в первую очередь как перспективный биоинертный каркас (носитель) и механическая поддержка для поврежденной ткани сердца. В работе использовали PVA с молекулярной массой 145 000 Да и степенью гидролиза ацетатных групп 99,9%, так как высокая степень гидролиза данного PVA (99% и выше) обеспечивает минимальное количество остаточных ацетатных групп. Высокие молекулярная масса и степень гидролиза способствуют максимальному образованию водородных связей между цепями полимера в процессе циклического замораживания-оттаивания, что напрямую влияет на формирование прочной и стабильной пространственной пористой сетки криогеля с высокими механическими и эластическими свойствами [16].

Цель данного исследования – создать криогели на основе поливинилового спирта, а также изучить их структурные, физико-механические, смачивающие свойства и электрическую проводимость.

Материалы и методы

В работе использовали поливиниловый спирт (PVA) с молекулярной массой 145 000 Да и степенью гидролиза ацетатных групп 99,9% (Sigma-Aldrich, США). В качестве растворителей использовали 0,9% раствор натрия хлорида (NaCl, ООО «Мосфарм», Россия) и деионизированную воду.

Создание криогелей PVA

Растворы полимеров были получены путем растворения гранул PVA в 0,9% NaCl или деионизированной воде при перемешивании при температуре 95–100 ºС в течение 3–4 часов. После полного растворения полученные растворы охлаждали до комнатной температуры, разливали между стекол с фиксированным зазором и подвергали циклической обработке, включающей 1, 3 и 5 циклов замораживания – оттаивания. Процесс криоструктурирования включал последовательные этапы: замораживание при –35 ºС в течение 24 часов, последующее выдерживание при –2 ºС в течение 12 часов и размораживание при +8 ºС на протяжении 12 часов. Для удаления остатков растворителя и несшитого полимера готовые криогели отмывали 0,9% NaCl или деионизированной водой соответственно в течение 24 часов. В итоге получены 2 вида образцов: криогель на основе PVA в 0,9% NaCl (PVA_ NaCl) и криогель на основе PVA в деионизированной воде (PVA_H_2O).

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

Морфологию поверхности анализировали с помощью сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ в режиме вторичных электронов. Перед визуализацией все образцы подвергали лиофилизации в течение 24 часов в лиофильной сушилке FREEZONE 2.5 (LABCONCO, США) при температуре –60 ºС и давлении < 0,133 мбар. После чего методом ионного распыления на поверхности криогелей формировали токопроводящее золото-палладиевое покрытие, используя вакуумный пост Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Англия).

Оценка физико-механических свойств

Оценку физико-механических свойств материалов проводили на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) в условиях одноосного растяжения при температуре 37 ºС. Скорость перемещения траверсы составляла 50 мм/мин. Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформационные свойства криогелей оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа). Образцы для испытаний вырубали с использованием пресса ZCP 020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия).

Анализ смачивающих свойств

Для характеристики гидрофильности покрытий полученных криогелей оценивали контактный угол смачивания. На поверхность образца наносили каплю дистиллированной воды (n = 6), после фиксировали фотоаппаратом. Вычисляли значения краевых углов смачивания за счет вписания контура капли в эллипс с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health, США), применяя дополнительный модуль «contact angle».

Определение электропроводимости

Для проведения испытания на электропроводность криогелей был выбран четырехзондовый метод измерения электропроводимости. На рис. 1 приведена принципиальная схема (*A*) и четырехзондовый испытательный стенд (*B*).

В качестве зондов выбраны полнотелые штифты из медицинской стали диаметром 0,6 мм с умеренно заостренными концами для исключения прокалывания образца, что может повлечь за собой нелинейность измерений падения напряжения между зондами 2 и 3. Источником тока – лабораторный блок питания (QJE, QJ3003H, Китай), с максимальным током на выходе 3А. Для измерения падения напряжения на зондах 2 и 3 применяется мультиметр (EXCEL, Китай), в режиме измерения постоянного напряжения с пределом 20В. Стенд для испытания на проводимость (рис. 1*B*) изготовлен на 3D принтере (CreatBot D600 Pro, Китай). Основа и подвижная траверса выполнены из PLA пластика (REC, Россия), направляющие траверсы – стальные полнотелые штифты диаметром 4 мм. В основании размещена пластина из стеклотекстолита толщиной 1,6 мм. Расстояние между зондами 2,5 мм.

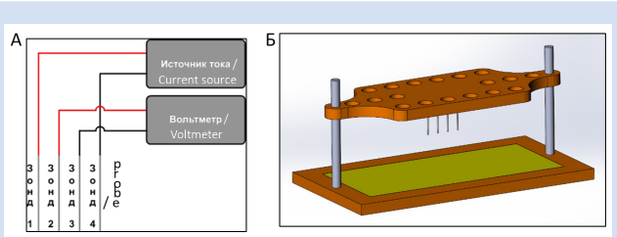


Рисунок 1. Составляющие метода измерения электропроводности: *A* – схема; *B* – четырехзондовый испытательный стенд

Figure 1. Components of the electrical conductivity measurement method: *A* – schematic diagram; *B* – four-probe test bench

Для данного исследования подготавливали образцы (n = 6) размером 25 × 15 мм. Измерения проводили вдоль образца, поперек и под углом 45 градусов. Равномерность прижима зондов обеспечивалась нагружением подвижной траверсы калиброванным весом 300 грамм. Электропроводность считали по следующей формуле:

$$\sigma = I / (U \times \pi \times d \times t),$$ где:

σ – удельная электропроводность (см/м); I – сила тока, пропускаемого через внешние электроды (А); U – падение напряжения, измеренное между внутренними электродами (В); d – расстояние между соседними зондами (м); t – толщина образца (м); π – математическая константа.

Статистический анализ данных

Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPadPrism 8.0 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). По критерию Колмогорова–Смирнова определяли тип распределения данных. После проверки на соответствие нормальному распределению, данные были представлены в непараметрическом формате – медианой и межквартильным размахом Me (Q1; Q3). Для сравнения групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения (FDR). Значения принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Комплексный анализ данных изображений СЭМ и измерения контактного угла смачиваемости поверхностей PVA-криогелей позволил выявить особенности, связанные как с растворителем, так и с количеством циклов криоструктурирования. На СЭМ-микрофотографиях поверхности PVA_NaCl вне зависимости от количества циклов отмечена высокопористая «губчатая» морфология с тонкими стенками пор. Все поверхности имели угол смачивания θ < 16° и тем самым явились сверхгидрофильными. Наличие Na^+ и Cl^- в процессе криоструктурирования PVA снизило рост кристаллов льда и привело к формированию более однородной пористости относительно образцов PVA-криогелей, изготовленных на деионизированной воде. Изображения СЭМ поверхностей PVA_H_2O 1 и 3 циклов показали более крупную, грубую пористую структуру в сравнении с PVA_NaCl. Рост контактного угла смачиваемости с 77,5° ± 1,9 (1 цикл) до 88,2° ± 2,6 (3 цикл) можно объяснить уплотнением полимерной сети: увеличение количества водородных связей делает поверхность менее гидрофиль-

ной. Стоит отметить, что поверхность PVA_H_2O после 5 циклов криоструктурирования стала сверхгидрофильной – снижение угла смачиваемости до θ = 8,0°. Снимки СЭМ объясняют данный эффект: поверхность PVA_H_2O представлена микрошероховатостью на фоне пор. В данном случае шероховатость усилила гидрофильные свойства поверхности (рис. 2).

Количество циклов криоструктурирования и вида растворителя вкупе влияют на физико-механические параметры криогелей PVA. Наибольшие значения прочности Fмакс (1,23 (1,113; 1,256) N) определены для образцов PVA_NaCl после 3 циклов, минимальная прочность (0,232 (0,181; 0,252) N) – у образцов PVA_H_2O после 1 цикла. Максимальные значения модуля упругости (Emod) (0,82 (0,742; 0,849) МПа) зафиксированы для образцов PVA_NaCl после 3 циклов; минимальные (0,287 (0,258; 0,341) МПа) – для PVA_H_2O после 1 цикла. Наибольшее относительное удлинение (347,4 (307,6; 351,8) %) характерно для PVA_NaCl 1 цикл. Наименьшие (225,1 (203,1; 250,9) % и 227,9 (195,2; 245,3) %) – для PVA_H_2O 5 циклов и 3 циклов соответственно. Увеличение числа циклов криоструктурирования PVA в физрастворе до 3 повышает прочность и модуль упругости. Использование 0,9% NaCl в качестве растворителя дает более стабильные механические характеристики в сравнении с деионизированной водой. Однако, самыми приближёнными показателями к физико-механическим характеристикам нативной ткани миокарда (Модуль Юнга 0,01–0,05 МПа; относительное удлинение до 25%; напряжение до 1,2 МПа) [17; 18]) обладают PVA_NaCl и PVA_H_2O после 1 цикла криоструктурирования (*таблица*).

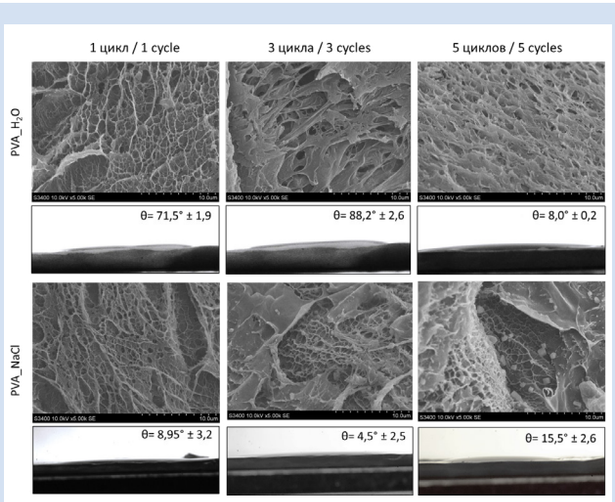


Рисунок 2. Изображения сканирующей электронной микроскопии и угла смачиваемости поверхностей гидрогелей PVA. Масштабная линейка = 10 мкм
Figure 2. Scanning Electron Microscopy Images and Water Contact Angles of PVA-based Hydrogel Surfaces. Scale bar = 10 μm

Материал PVA_NaCl после 1 цикла замораживания-оттаивания обеспечил максимальную электропроводимость 0,531 см/м, при увеличении числа циклов показатель существенно снизился до 0,305 см/м и 0, 248 см/м соответственно для 3 и 5 циклов. Данный эффект возможно связать с имением структуры и уменьшением доступных ионов (рис. 3). Проводимость материалов на основе PVA_H_2O отсутствовала.

Обсуждение

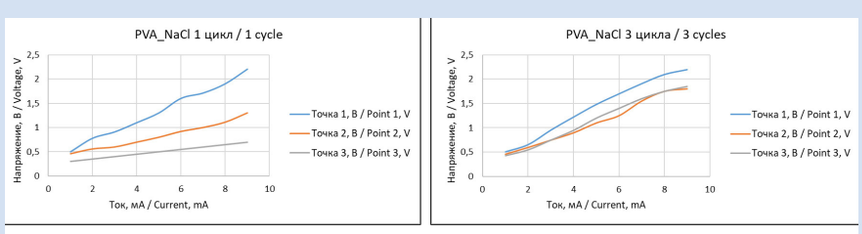
Восстановление сердечной функции после ИМ остается одной из приоритетных задач регенеративной медицины. Для создания тканеинженерного продукта, обладающим необходимым потенциалом восстановления поврежденного миокарда важно учитывать особенности патологических процессов ИМ. Инфаркт миокарда проходит в три основных этапа: воспаление, пролиферация и ремоделирование. На воспалительном этапе погибают кардиомиоциты, что приводит к высвобождению провоспалительных факторов и активации нейтрофилов и макрофагов с целью утилизации внекле-

Результаты физико-механических испытаний криогелей
Results of physical and mechanical tests of cryogels

	n	Fmax, N	Предел прочности (разрушающее напряжение при растяжении), Мпа / Strength (tensile strength at break), MPa	Эластичность (относительное удлинение при растяжении) / Elasticity (relative elongation under tension), %	Модуль Юнга (жесткости), МПа / Young's modulus (rigidity), MPa
PVA_H_2O, Me (25%; 75%)					
1 цикл / 1 cycle	7	0,232 (0,181; 0,252)	0,287 (0,258; 0,341)	324,8 (277,6; 336,8)	0,0491 (0,046; 0,051)
3 цикла / 3 cycles	7	0,506* (0,384; 0,577)	0,401* (0,337; 0,452)	227,9* (195,2; 245,3)	0,11** (0,101; 0,116)
5 циклов / 5 cycles	7	0,579 (0,501; 0,621)	0,505 (0,391; 526)	225,1 (203,1; 250,9)	0,122** (0,115; 0,123)
PVA_ NaCl, Me (25%; 75%)					
1 цикл / 1 cycle	7	0,519* (0,305; 0,577)	0,509 (0,339; 0,589)	346,2 (325,9; 399,3)	0,056 (0,052; 0,06)
3 цикла / 1 cycles	7	1,23 (1,113; 1,256)	0,82 (0,742; 0,849)	347,4 (307,6; 351,8)	0,097 (0,092; 0,105)
5 циклов / 5 cycles	7	0,674 (0,52; 0,727)	0,519 (0,382; 0,542)	248,7 (206,3; 262,1)	0,104 (0,093; 0,127)

Примечание: ** – $p < 0,05$ в сравнении с PVA_NaCl 3 цикла; ** – $p < 0,05$ в сравнении с PVA_H_2O 1 цикл.*
Note: ** – $p < 0.05$ compared to PVA_NaCl 3 cycles; ** – $p < 0.05$ compared to PVA_H_2O 1 cycle.*

точного матрикса, погибших клеток и стимуляции ангиогенеза. Пролиферативный этап характеризуется накоплением фибробластов с их дальнейшим переходом в миофибробласты, активно синтезирующие внеклеточный матрикс (ВКМ). На этапе ремоделирования ВКМ изменяется под влиянием металлопротеиназ и ингибиторов металлопротеиназ, факторов роста, цитокинов, хемокинов, а также системы ренин-ангиотензин и симпатоадреналовая. Данные медиаторы обеспечивают баланс между лизисом и синтезом ВКМ, способствуя формированию рубца и адаптации сердца после повреждения [19]. Биоматериалы для регенерации миокарда должны соответствовать строгим требованиям, предъявляемым сердечно-сосудистым изделиям, а также способностью влиять на основные процессы, протекающие в инфарктной ткани. Так сердечные патчи должны ограничивать распространение воспаления, стимулировать и поддерживать развитие кровеносных сосудов, а также быть способными к интеграции с тканью миокарда с целью механической поддержки и электропроводности [20, 21]. Поливиниловый спирт находится в зоне интереса создания биосовместимых, гидрофильных и электропроводящих патчей для регенерации миокарда [22]. В настоящем исследовании представлен ряд PVA-каркасов, изготовленных методом криоструктурирования при автоматизированном режиме поддержки этапного диапазона температур от –35,5 °C до +8 °C в течение 36 часов. Для обеспечения электропроводимости в роли растворителя выступил безопасный и максимально приближенный к среде организма солевой раствор – 0,9% NaCl. При анализе материалов для тканевой регенерации в начальный комплекс целевых характеристик, определяющих вектор разработок, были выбраны структура поверхности, физические и механические свойства материалов. Все образцы криогелей PVA_NaCl более пористы в сравнении с контрольными образцами PVA_H_2O. Также 1 и 3 цикла замораживания-оттаивания PVA_NaCl способствовали более регулярной губчатой структуре поверхности в сравнении с 5 циклами. Пористость тканеинженерной конструкции определяет эффективность миграции клеток в толщу изделия и тем самым её регенеративный потенциал [23]. Гидрофильность всех материалов на основе PVA_NaCl требует приставки «сверх», что является некоторым преимуществом, так как данные поверхности могут обладать антибактериальными свойствами и способствуют низкому клеточному напряжению и соответственно высокой адгезии [24]. Нативный миокард является анизотропной, эластичной и прочной тканью с вариабельными значениями в связи с особенностями своей функции: Модуль Юнга 0,01–0,05 МПа; относительное удлинение до 25%; напряжение до 1,2 МПа) [17]. Тканеинженерные патчи должны приближаться к данным показателям с целью оптимальной интеграции с нативной тканью. По результатам собственного исследования наиболее подходящими с точки зрения прочности и эластичности являются образцы PVA_NaCl после 1 цикла замораживания-оттаивания (прочность 0,509 (0,339; 0,589) МПа, удлинение 346,2 (325,9; 399,3) %, модуль Юнга 0,056 (0,052; 0,06) МПа)) и 3 циклов (прочность 0,82 (0,742; 0,849) МПа, удлинение 347,4 (307,6; 351,8) %, модуль Юнга 0,097 (0,092; 0,105) МПа). Применение 0,9% NaCl способствовало значительному увеличению прочности образцов по сравнению с криогелями, изготовленными на деионизированной воде, особенно при 3-х циклах замораживания-оттаивания. Высокое относительное удлинение PVA_NaCl при 1 и 3 циклах отражает отличную эластичность, что может способствовать способности патча к растяжению, важного параметра доя миокарда. Важнейшим свойством, которым обязан обладать сердечный патч является способность проводить электрический импульс. Электропроводимость нативной ткани миокарда лежит в диапазоне значений от 0,1–0,6 см/м, и даже может доходить до 5,5 см/м в зависимости от направления измерения и состояния ткани [25]. Проводимость всех криогелей PVA_NaCl лежит в пределах физиологических показателей (от 0,248 до 0,531 см/м). Применение 0,9% NaCl в качестве компонента для изготовления криогелей на основе PVA показало свою эффективность. Вариабельность показателей относительно состава криогелей и циклов замораживания-оттаивания представляет возможность подбора оптимального варианта для изготовления



PVA_NaCl	Итоговая электропроводимость, См/м / Total electrical conductivity, S/m
1 цикл / 1 cycle	0,531
3 цикла / 3 cycles	0,305
5 циклов / 5 cycles	0,248

Рисунок 3. Графики и итоговая электропроводимость PVA_NaCl в зависимости от количества циклов криоструктурирования
Figure 3. Graphs and final electrical conductivity of PVA_NaCl vs. the number of cryostructuring cycles

сердечного патча. Дальнейшие исследования будут посвящены исследованиям *in vitro* и биофункционализации материала с целью наделения регенеративным потенциалом.

Заключение

Криогели PVA_NaCl, изготовленные с использованием 0,9% NaCl, обладали удовлетворительными физико-механическими характеристиками и электропроводностью близкими к физиологическим параметрам. 1 и 3 цикла замораживания-оттаивания способствовали формированию стабильной пористой структуры поверхности с гидрофильными свойствами относительно 5 циклов. Изготовленные PVA_NaCl криогели приблизились к физиологическим параметрам нативного миокарда, тем самым они обладают потенциалом для создания патчей для регенерации миокарда.

Конфликт интересов

М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Н. Борисова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Аронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Гранта Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук, научного проекта № 3 «Создание функционально активного полимерного патча для регенерации поврежденной ткани миокарда».

Информация об авторах

Коломеец Марина Сергеева, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Ханова Марьям Юрисовна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Борисова Наталья Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-1138-9653

Торгунакова Евгения Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Аронов Александр Александрович, инженер-исследователь лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Author Information Form

Kolomeets Marina S., Junior Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Khanova Mariam Yu., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Borisova Natalya N., Junior Researcher Laboratory of Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-1138-9653

Torgunakova Evgeniya A., Junior Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Aronov Alexandr A., research engineer at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Krivkina Evgeniya O., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Senokosova Evgeniya A., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Вклад авторов в статью

КМС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХМЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БНН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕО – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ААА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KMS – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KMYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BNN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TEA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEO – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AAA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sharma V., Dash S.K., Govarthanan K., Gahtori R., Negi N., Barani M., Tomar R., Chakraborty S., Mathapati S., Bishi D.K., Negi P., Dua K., Singh S.K., Gundamaraju R., Dey A., Ruokolainen J., Thakur V.K., Kesari K.K., Jha N.K., Gupta P.K., Ojha S. Recent Advances in Cardiac Tissue Engineering for the Management of Myocardium Infarction. Cells. 2021; 10(10):2538. doi: 10.3390/cells10102538.

2. Trombino S., Curcio F., Cassano R., Curcio M., Cirillo G., Iemma F. Polymeric Biomaterials for the Treatment of Cardiac Post-Infarction Injuries. Pharmaceutics. 2021; 13(7):1038. doi: 10.3390/pharmaceutics13071038.

3. Akbarzadeh A., Sobhani S., Soltani Khaboushan A., Kajbafzadeh A.M. Whole-Heart Tissue Engineering and Cardiac Patches: Challenges and Promises. Bioengineering (Basel). 2023; 10(1):106. doi: 10.3390/bioengineering10010106.

4. Lee M., Kim M.C., Lee J.Y. Nanomaterial-Based Electrically Conductive Hydrogels for Cardiac Tissue Repair. Int J Nanomedicine. 2022; 17:6181-6200. doi: 10.2147/IJN.S386763.

5. Zhang J., Guo Y., Bai Y., Wei Y. Application of biomedical materials in the diagnosis and treatment of myocardial infarction. J Nanobiotechnology. 2023; 21(1):298. doi: 10.1186/s12951-023-02063-2.

6. Ho T.C., Chang C.C., Chan H.P., Chung T.W., Shu C.W., Chuang K.P., Duh T.H., Yang M.H., Tyan Y.C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. Molecules. 2022; 27(9):2902. doi: 10.3390/molecules27092902.

7. Chocholata P., Kulda V., Dvorakova J., Kolaja Dobra

J., Babuska V. Biological Evaluation of Polyvinyl Alcohol Hydrogels Enriched by Hyaluronic Acid and Hydroxyapatite. Int J Mol Sci. 2020; 21(16):5719. doi: 10.3390/ijms21165719.

8. Holme S., Richardson S.M., Bella J., Pinali C. Hydrogels for Cardiac Tissue Regeneration: Current and Future Developments. Int J Mol Sci. 2025; 26(5):2309. doi: 10.3390/ijms26052309.

9. Crețu B.E., Nita L.E., Șerban A.M., Rusu A.G., Doroftei F., Chiriac A.P. New Cryogels Based on Poly(vinyl alcohol) and a Copolymacrolactone System: I-Synthesis and Characterization. Nanomaterials (Basel). 2022; 12(14):2420. doi: 10.3390/nano12142420.

10. Пыкин А.Л., Резвова М.А., Ткаченко Т.Б., Жеребцов С.И., Онищенко П.С., Глушкова Т.Б., Борисова Н.Н., Клышников К.Ю., Акентьева Т.Н., Овчаренко Е.А. Криогели поливинилового спирта как полимерная матрица для разработки биосовместимых материалов медицинского применения. Бутлеровские сообщения. 2025 Т.10. №1. Id.1. doi: 10.37952/ROI-jbc-01/25-81-1-80/ROI-jbc-RC/25-10-1-1.

11. Otulakowski Ł., Klama-Baryła A., Celny A., Kasprów M., Hercog A., Godzierz M., Sitkowska A., Kadłubowski S., Jaworska M., Chmielik E., Trzebicka B., Utrata-Wesołek A. Laminar Biomaterial Composite of PVA Cryogel with Amnion as Potential Wound Dressing. Polymers (Basel). 2023; 15(13):2955. doi: 10.3390/polym15132955. PMID: 37447600.

12. Soto-Bustamante F., Bassu G., Fratini E., Laurati M. Effect of Composition and Freeze-Thaw on the Network Structure, Porosity and Mechanical Properties of Polyvinyl-Alcohol/Chitosan Hydrogels. Gels. 2023; 9(5):396. doi: 10.3390/gels9050396.

13. Stricher M., Sarde C.O., Guénin E., Egles C., Delbecq F. Cellulosic/Polyvinyl Alcohol Composite Hydrogel: Synthesis, Characterization and Applications in Tissue Engineering. Polymers (Basel). 2021; 13(20):3598. doi: 10.3390/polym13203598.

14. Nathan K.G., Genasan K., Kamarul T. Polyvinyl Alcohol-Chitosan Scaffold for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Application: A Review. Mar Drugs. 2023; 21(5):304. doi: 10.3390/md21050304.

15. Crețu B.E., Dodi G., Gardikiotis I., Balan V., Nacu I., Stoica I., Stoleru E., Rusu A.G., Ghilan A., Nita L.E., Chiriac A.P. Bioactive Composite Cryogels Based on Poly (Vinyl Alcohol) and a Polymacrolactone as Tissue Engineering Scaffolds: In Vitro and In Vivo Studies. Pharmaceutics. 2023; 15(12):2730. doi: 10.3390/pharmaceutics15122730.

16. Liang X., Zhong H.J., Ding H., Yu B., Ma X., Liu X., Chong C.M., He J. Polyvinyl Alcohol (PVA)-Based Hydrogels: Recent Progress in Fabrication, Properties, and Multifunctional Applications. Polymers (Basel). 2024; 16(19):2755. doi: 10.3390/polym16192755.

17. Bhaarathy V., Venugopal J., Gandhimathi C., Ponpandian N., Mangalaraj D., Ramakrishna S. Biologically improved nanofibrous scaffolds for cardiac tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2014; 44:268-77. doi: 10.1016/j.msec.2014.08.018.

18. Wang B., Tedder M.E., Perez C.E., Wang G., de Jongh Curry A.L., To F., Elder S.H., Williams L.N., Simionescu D.T., Liao J. Structural and biomechanical characterizations of porcine myocardial extracellular matrix. J Mater Sci Mater Med. 2012; 23(8):1835-47. doi: 10.1007/s10856-012-4660-0.

19. Zheng Z., Tan Y., Li Y., Liu Y., Yi G., Yu C.Y., Wei H. Biotherapeutic-loaded injectable hydrogels as a synergistic strategy to support myocardial repair after myocardial infarction. J Control Release. 2021; 335:216-236. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.05.023.

20. Dai Y., Song J., Li W., Yang T., Yue X., Lin X., Yang X., Luo W., Guo J., Wang X., Lai S., Andrade K.C., Chang J. RhoE Fine-Tunes Inflammatory Response in Myocardial Infarction. Circulation. 2019; 139(9):1185-1198. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033700.

21. Ferrini A., Stevens M.M., Sattler S., Rosenthal N. Toward Regeneration of the Heart: Bioengineering Strategies for Immunomodulation. Front Cardiovasc Med. 2019; 6:26. doi: 10.3389/fcvm.2019.00026.

22. Guan H., Liu J., Liu D., Ding C., Zhan J., Hu X., Zhang P., Wang L., Lan Q., Qiu X. Elastic and Conductive Melanin/Poly(Vinyl Alcohol) Composite Hydrogel for Enhancing Repair Effect on Myocardial Infarction. Macromol Biosci. 2022; 22(12):e2200223. doi: 10.1002/mabi.202200223.

23. Rosellini E., Cascone M. Biomimetic Strategies to Develop Bioactive Scaffolds for Myocardial Tissue Engineering. The Open Biomedical Engineering Journal. 2022; 16(1). doi: 10.2174/18741207-v16-e2205090.

24. Sun L., Guo J., Chen H., Zhang D., Shang L., Zhang B., Zhao Y. Tailoring Materials with Specific Wettability in Biomedical Engineering. Adv Sci (Weinh). 2021; 8(19):e2100126. doi: 10.1002/advs.202100126.

25. Fu Z., Dong R., Zheng H., Wang Z., Cao B., Bai J., Ma M., Song Z., Pan F., Xia L., Wu Y., Zhou S., Deng D. Progress of Conductivity and Conduction Velocity Measured in Human and Animal Hearts. Rev Cardiovasc Med. 2024; 25(10):364. doi: 10.31083/j.rcm2510364.

REFERENCES

1. Sharma V., Dash S.K., Govarthanan K., Gahtori R., Negi N., Barani M., Tomar R., Chakraborty S., Mathapati S., Bishi D.K., Negi P., Dua K., Singh S.K., Gundamaraju R., Dey A., Ruokolainen J., Thakur V.K., Kesari K.K., Jha N.K., Gupta P.K., Ojha S. Recent Advances in Cardiac Tissue Engineering for the Management of Myocardium Infarction. Cells. 2021; 10(10):2538. doi: 10.3390/cells10102538.

2. Trombino S., Curcio F., Cassano R., Curcio M., Cirillo G., Iemma F. Polymeric Biomaterials for the Treatment of Cardiac Post-Infarction Injuries. Pharmaceutics. 2021; 13(7):1038. doi: 10.3390/pharmaceutics13071038.

3. Akbarzadeh A., Sobhani S., Soltani Khaboushan A., Kajbafzadeh A.M. Whole-Heart Tissue Engineering and Cardiac Patches: Challenges and Promises. Bioengineering (Basel). 2023; 10(1):106. doi: 10.3390/bioengineering10010106.

4. Lee M., Kim M.C., Lee J.Y. Nanomaterial-Based Electrically Conductive Hydrogels for Cardiac Tissue Repair. Int J Nanomedicine. 2022; 17:6181-6200. doi: 10.2147/IJN.S386763.

5. Zhang J., Guo Y., Bai Y., Wei Y. Application of biomedical materials in the diagnosis and treatment of myocardial infarction. J Nanobiotechnology. 2023; 21(1):298. doi: 10.1186/s12951-023-02063-2.

6. Ho T.C., Chang C.C., Chan H.P., Chung T.W., Shu C.W., Chuang K.P., Duh T.H., Yang M.H., Tyan Y.C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. Molecules. 2022; 27(9):2902. doi: 10.3390/molecules27092902.

7. Chocholata P., Kulda V., Dvorakova J., Kolaja Dobra J., Babuska V. Biological Evaluation of Polyvinyl Alcohol Hydrogels Enriched by Hyaluronic Acid and Hydroxyapatite. Int J Mol Sci. 2020; 21(16):5719. doi: 10.3390/ijms21165719.

8. Holme S., Richardson S.M., Bella J., Pinali C. Hydrogels for Cardiac Tissue Regeneration: Current and Future Developments. Int J Mol Sci. 2025; 26(5):2309. doi: 10.3390/ijms26052309.

9. Crețu B.E., Nita L.E., Șerban A.M., Rusu A.G., Doroftei F., Chiriac A.P. New Cryogels Based on Poly(vinyl alcohol) and a Copolymacrolactone System: I-Synthesis and Characterization. Nanomaterials (Basel). 2022; 12(14):2420. doi: 10.3390/nano12142420.

10. Pykin A.L., Rezvova M.A., Tkachenko T.B., Zherebtsovъ S.I., Onishchenko P.S., Glushkova T.B., Borisova

N.N., Klyshnikov K.Yu., Akentieva T.N., Ovcharenko E.A. Cryogels of polyvinyl alcohol as a polymer matrix for the development of biocompatible materials for medical use. Butlerov Communications C. 2025; Vol.10 № 1. Id.1. doi: 10.37952/ROI-jbc-01/25-81-1-80/ROI-jbc-C/25-10-1-1.

11. Otulakowski Ł., Klama-Baryła A., Celny A., Kasprów M., Hercog A., Godzierz M., Sitkowska A., Kadłubowski S., Jaworska M., Chmielik E., Trzebicka B., Utrata-Wesołek A. Laminar Biomaterial Composite of PVA Cryogel with Amnion as Potential Wound Dressing. Polymers (Basel). 2023; 15(13):2955. doi: 10.3390/polym15132955. PMID: 37447600.

12. Soto-Bustamante F., Bassu G., Fratini E., Laurati M. Effect of Composition and Freeze-Thaw on the Network Structure, Porosity and Mechanical Properties of Polyvinyl-Alcohol/Chitosan Hydrogels. Gels. 2023; 9(5):396. doi: 10.3390/gels9050396.

13. Stricher M., Sarde C.O., Guénin E., Egles C., Delbecq F. Cellulosic/Polyvinyl Alcohol Composite Hydrogel: Synthesis, Characterization and Applications in Tissue Engineering. Polymers (Basel). 2021; 13(20):3598. doi: 10.3390/polym13203598.

14. Nathan K.G., Genasan K., Kamarul T. Polyvinyl Alcohol-Chitosan Scaffold for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Application: A Review. Mar Drugs. 2023; 21(5):304. doi: 10.3390/md21050304.

15. Crețu B.E., Dodi G., Gardikiotis I., Balan V., Nacu I., Stoica I., Stoleru E., Rusu A.G., Ghilan A., Nita L.E., Chiriac A.P. Bioactive Composite Cryogels Based on Poly (Vinyl Alcohol) and a Polymacrolactone as Tissue Engineering Scaffolds: In Vitro and In Vivo Studies. Pharmaceutics. 2023; 15(12):2730. doi: 10.3390/pharmaceutics15122730.

16. Liang X., Zhong H.J., Ding H., Yu B., Ma X., Liu X., Chong C.M., He J. Polyvinyl Alcohol (PVA)-Based Hydrogels: Recent Progress in Fabrication, Properties, and Multifunctional Applications. Polymers (Basel). 2024; 16(19):2755. doi: 10.3390/polym16192755.

17. Bhaarathy V., Venugopal J., Gandhimathi C., Ponpandian N., Mangalaraj D., Ramakrishna S. Biologically improved nanofibrous scaffolds for cardiac tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2014; 44:268-77. doi: 10.1016/j.msec.2014.08.018.

18. Wang B., Tedder M.E., Perez C.E., Wang G., de Jongh Curry A.L., To F., Elder S.H., Williams L.N., Simionescu D.T., Liao J. Structural and biomechanical characterizations of porcine myocardial extracellular matrix. J Mater Sci Mater Med. 2012; 23(8):1835-47. doi: 10.1007/s10856-012-4660-0.

19. Zheng Z., Tan Y., Li Y., Liu Y., Yi G., Yu C.Y., Wei H. Biotherapeutic-loaded injectable hydrogels as a synergistic strategy to support myocardial repair after myocardial infarction. J Control Release. 2021; 335:216-236. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.05.023.

20. Dai Y., Song J., Li W., Yang T., Yue X., Lin X., Yang X., Luo W., Guo J., Wang X., Lai S., Andrade K.C., Chang J. RhoE Fine-Tunes Inflammatory Response in Myocardial Infarction. Circulation. 2019; 139(9):1185-1198. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033700.

21. Ferrini A., Stevens M.M., Sattler S., Rosenthal N. Toward Regeneration of the Heart: Bioengineering Strategies for Immunomodulation. Front Cardiovasc Med. 2019; 6:26. doi: 10.3389/fcvm.2019.00026.

22. Guan H., Liu J., Liu D., Ding C., Zhan J., Hu X., Zhang P., Wang L., Lan Q., Qiu X. Elastic and Conductive Melanin/Poly(Vinyl Alcohol) Composite Hydrogel for Enhancing Repair Effect on Myocardial Infarction. Macromol Biosci. 2022; 22(12):e2200223. doi: 10.1002/mabi.202200223.

23. Rosellini E., Cascone M. Biomimetic Strategies to Develop Bioactive Scaffolds for Myocardial Tissue Engineering. The Open Biomedical Engineering Journal. 2022; 16(1). doi: 10.2174/18741207-v16-e2205090.

24. Sun L., Guo J., Chen H., Zhang D., Shang L., Zhang B., Zhao Y. Tailoring Materials with Specific Wettability in Biomedical Engineering. Adv Sci (Weinh). 2021; 8(19):e2100126. doi: 10.1002/advs.202100126.

25. Fu Z., Dong R., Zheng H., Wang Z., Cao B., Bai J., Ma M., Song Z., Pan F., Xia L., Wu Y., Zhou S., Deng D. Progress of Conductivity and Conduction Velocity Measured in Human and Animal Hearts. Rev Cardiovasc Med. 2024; 25(10):364. doi: 10.31083/j.rcm2510364

Для цитирования: *Коломеец М.С., Ханова М.Ю., Борисова Н.Н., Аронов А.А., Торгунакова Е.А., Кошелев В.А., Кривкина Е.О., Сенокосова Е.А. Создание патчей на основе поливинилового спирта для регенерации поврежденного миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 157-166. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-157-166*

To cite: *Kolomeets M.S., Khanova M.Yu., Borisova N.N., Aronov A.A., Torgunakova E.A., Koshelev V.A., Krivkina E.O., Senokosova E.A. Development of polyvinyl alcohol-based patches for damaged myocardium regeneration. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 157-166. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-157-166*

УДК 612.821:159.923
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-167-176

РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ МУЛЬТИЗАДАЧНОГО КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ

О.М. Разумникова[1], И.В. Тарасова[2], И.Н. Кухарева[2], А.С. Соснина[2], И.Н. Ляпина[2], О.А. Трубникова[2], О.Л. Барбараш[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный технический университет», пр-т К. Маркса, 20, Новосибирск, Российская Федерация, 630073; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Впервые изучена роль эмоционального интеллекта (ЭИ) в эффективности многозадачного когнитивного тренинга с использованием технологии виртуальной реальности (ТВР) и показано, что более высокий уровень эмпатии ассоциирован с улучшением памяти и внимания при прохождении тренинга.

Цель	Изучить роль эмоционального интеллекта (ЭИ) в эффективности многозадачного когнитивного тренинга с использованием технологии виртуальной реальности (ТВР) в группе практически здоровых лиц.
Материалы и методы	В исследовании принимали участие 26 практически здоровых лиц в возрасте 24,2 ± 2,1 лет (10 мужчин и 16 женщин). Компоненты ЭИ оценивали согласно русскоязычной версии методики К. Барчард. Когнитивный статус (КС) до и после проведения многозадачного тренинга с помощью ТВР оценивали с помощью психофизиоло¬гического комплекса «Status PF». Однократная сессия многозадачного тренинга с использованием ТВР проводилась в течение 15–20 минут в зависимости от индивидуальной реакции испытуемых. Критерий Вилкоксона использовался для сравнения показателей когнитивных функций до и после тренинга, а сопоставление компонентов ЭИ и КС проводилось с помощью критерия Спирмена.
Результаты	После тренинга отмечено повышение скорости реакции как при тестировании функциональной подвижности, так и при оценке работоспособности головного мозга, при этом количество ошибок возросло, но количество пропущенных сигналов в тесте функциональной подвижности снизилось, а также возросла эффективность выполнения корректурной пробы и теста вращения часов. В результате выполненного тренинга с ТВР обнаружено усиление взаимосвязи показателей КС и ЭИ, в том числе с самооценкой эмпатии, свидетельствуя об улучшении памяти и внимания при выполнении корректурной пробы при более высоком ЭИ.
Заключение	Применение разработанной программы многозадачного тренинга с использованием ТВР в группе молодых практически здоровых людей способствует улучшению пространственных навыков и внимания при выполнении корректурной пробы, а также повышению функциональной подвижности нервных процессов и работоспособности головного мозга, однако с сопутствующим ему росту количества ошибок. Обнаруженное после тренинга усиление взаимосвязи показателей когнитивного статуса и эмоционального интеллекта свидетельствует о значимом вкладе эмоциональной регуляции в формирование когнитивных резервов для снижения риска возникновения послеоперационного когнитивного дефицита.

Ключевые слова Эмоциональный интеллект • Трехмерная среда • Многозадачный тренинг • Когнитивные функции

Поступила в редакцию: *07.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2025;* ***принята к печати:*** *02.11.2025*

Для корреспонденции: *Ирина Валерьевна Тарасова, taraiv@kemcardio.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Irina V. Tarasova, taraiv@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

THE ROLE OF EMOTIONAL INTELLIGENCE IN MULTITASKING COGNITIVE TRAINING USING VIRTUAL REALITY IN PRACTICALLY HEALTHY INDIVIDUALS

O.M. Razumnikova[1], I.V. Tarasova[2], I.N. Kukhareva[2], A.S. Sosnina[2], I.N. Lyapina[2], O.A. Trubnikova[2], O.L. Barbarash[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Technical University", 20, K. Marx Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630073; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• For the first time, the role of emotional intelligence (EI) in the effectiveness of multitasking cognitive training using virtual reality technology (VR) has been studied and it has been shown that a higher level of empathy is associated with improved memory and attention during training.

Aim	Cognitive training programs that use virtual reality technology (VRT) are becoming more and more popular. However, when designing and implementing such programs, it is essential to consider the emotional well-being of participants, as negative feelings resulting from an unsuccessful training experience may lead to a discontinuation of classes. In this regard, aim of the study was to clarify the role of emotional intelligence (EI) in the effectiveness of multitasking cognitive training using VRT in a group of practically healthy individuals.
Methods	The study involved 26 healthy individuals aged 24.2 ± 2.1 years (10 men and 16 women). Cognitive status was assessed before and after multitask training using the psychophysiological complex "Status PF". Single session of multitasking training was conducted for 15–20 minutes, depending on the individual response of the subjects. Wilcoxon's test was used to compare indicators of cognitive function before and after training. Spearman's rank correlation was used to assess the relationship between components of EI and cognitive status.
Results	There was a significant improvement in reaction time after training, as demonstrated by the results of both the functional mobility test and assessment of brain performance. In these tests, the number of errors made increased, while the number of missed signals during the functional mobility test decreased. Additionally, there was an increase in the efficiency of the Bourdon and clock rotation tasks. An increase in the relationship between the CS and EI indicators was found, including with self-assessment of empathy, indicating an improvement in memory and attention when performing the Bourdon test with a higher EI.
Conclusion	The use of the developed multitasking training program using TVR in a group of young, practically healthy subjects helps to improve spatial skills and attention when performing the Bourdon test, as well as increase the functional mobility of nervous processes and brain performance, but with an accompanying increase in the number of errors. The increase in the relationship between cognitive status and emotional intelligence indicators discovered after the training indicates a significant contribution of emotional regulation to the formation of cognitive reserves to reduce the risk of postoperative cognitive deficit.

Keywords	Emotional intelligence • Three-dimensional environment • Multitasking training • Cognitive functions

Received: *07.10.2025;* ***received in revised form:*** *22.10.2025;* ***accepted:*** *02.11.2025*

Список сокращений

КС – когнитивного статуса
ТВР – технологии виртуальной реальности
ЭИ – эмоциональный интеллект

Введение

Компьютеризированные программы когнитивного тренинга, в том числе с применением технологий виртуальной реальности (ТВР), находят все более широкое применение, в том числе для нейрореабилитации [1–4]. Однако, при разработке или использо-

вании программ многозадачного когнитивного тренинга необходимо учитывать эмоциональный статус участников, так как неудачное начало или длительное отсутствие положительного эффекта от тренинга может вызывать негативные эмоции, усиление тревожности и отказ от продолжения деятельности.

Негативные эмоции, возникающие в ответ на стрессовые ситуации, и их продолжительное переживание рассматриваются как один из ключевых психологических факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Способность регулировать эмоции, контролировать их и переосмысливать является основой для достижения благополучия и успешного преодоления проблем, а также для эффективной адаптации в условиях стресса [5]. Для психометрической оценки проявления и самоконтроля эмоций используются показатели эмоционального интеллекта (ЭИ) [6, 7].

В эмоциональной регуляции выделяют индивидуальные стратегии раннего контроля направленности внимания с концентрацией на эмоционально негативные или позитивные элементы информации и более поздний этап переоценки ее эмоциональной значимости [7–9]. Соответственно, тренировка избирательного внимания, рабочей памяти или тормозных функций может уменьшать отвлечение на нерелевантную негативную информацию, улучшать регуляцию эмоций и снижать симптомы тревоги и депрессии, хотя полученные результаты таких исследований неоднозначны, а механизмы такого взаимодействия эмоциональных и когнитивных процессов пока полностью не изучены [10–12]. Разнообразие обнаруженных эффектов связывают как со спецификой использованных программ тренировки, так и с психологическими и социально-демографическими характеристиками участников исследований, например, возрастом, полом или уровнем тревожности и других показателей эмоциональной реактивности [13–15].

Отмечается также возможность и негативного влияния когнитивной нагрузки. Например, многозадачность тренинга можно рассматривать как фактор, опосредованно способствующий повышению тревожности и симптомов депрессии и/или использованию неадаптивной стратегии совладания, усиливающей негативные настроения [13, 16]. Анализ влияния экспериментально созданных эмоциональных состояний на обработку информации в когнитивно требовательной многозадачной среде показал худшие результаты для негативного аффекта [17]. Хотя, с другой стороны, известно его стимулирующее влияние на контроль концентрации внимания [18].

Принимая во внимание разнообразие мнений относительно вклада эмоциональной регуляции эффективности когнитивной тренировки, **целью настоящей работы** стало выяснение роли эмоционального интеллекта (самооценки выраженности разных компонентов эмоциональной реактивности в поведении) в изменениях показателей когнитивного статуса практически здоровых лиц после прохождения ими мультизадачного когнитивного тренинга с использованием ТВР.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 26 практически здоровых лиц в возрасте 24,2 ± 2,1 лет (10 мужчин и 16 женщин). Здоровые участники имели высшее или среднее образование, нормальное или скорректированное до нормального зрение и опыт работы с компьютером. Состояние здоровья участников оценивалось с помощью анкеты В.П. Войтенко [19].

Уровень ЭИ оценивали согласно русскоязычной версии методики К. Барчард [20], которые были представлены 7 компонентами: ЭИ1 – позитивная экспрессивность, ЭИ2 – негативная экспрессивность, ЭИ3 – внимание к эмоциям, ЭИ4 – использование эмоций в принятии решений, ЭИ5 – отзывчивость на радость, ЭИ6 – отзывчивость на несчастья и ЭИ7 – эмпатия.

Для оценки когнитивного статуса (КС) участников исследования до и после проведения однократного сеанса многозадачного тренинга с помощью ТВР применяли батарею психометрических тестов, позволяющих оценить комплекс показателей сложной зрительно-моторной реакции и выполнения стандартных тестов внимания и памяти, являющихся частью программного психофизиоло¬гического комплекса «Status PF» (табл. 1) [21].

Сессия многозадачного тренинга с использованием ТВР проводилась в специально оборудованном помещении, где были обеспечены хорошая освещённость, звукоизоляция и вентиляция, занятие проводилось в первой половине дня. Воспроизведение 3D-контента на осуществлялось с помощью дисплея виртуальной реальности с частотой обновления не менее 90 Гц и полем зрения не менее 110 градусов. Использовались следующие аппаратные устройства: ПК с видеокартой GeForce RTX™ 4070 VENTUS 3X E 12G OC (MSI, Шэньчжэнь, Китай) и чипом Intel Core i7-13700F BOX (Intel, Калифорния, США), шлем виртуальной реальности (HP Reverb G2 (HP, Калифорния, США)) и гоночный руль Hori Racing Wheel Apex (Hori, Калифорния, США). ТВР-приложение было разработано на платформе Unity Real-Time версии 2021.3.10f1. Все 3D-модели, используемые в приложении, были созданы в свободном и открытом программном обеспечении для 3D-графики Blender 3.6 LTS [22].

Согласно инструкции испытуемому требовалось удерживать с помощью рулевого колеса траекторию движения трактора на дороге, проходящей мимо фруктовых деревьев (моторная задача), и одновременно подсчитывать яблоки разных цветов на дереве, начиная с того момента, когда он проезжал мимо дерева (когнитивная задача). Необходимо

было считать только яблоки красного и зелёного цвета, игнорируя желтые. Количество запоминаемых стимулов, предъявляемых одномоментно было в пределах 10. Ответ на когнитивную задачу появлялся на экране через 30 секунд. Если испытуемый считал, что количество красных и зелёных яблок в поле ответа верное – он нажимал правую клавишу на рулевом колесе, если неверное – левую. В конце каждого сеанса на экране отображались данные о производительности каждого участника в виде количества правильных и неправильных ответов, а также визуальное вознаграждение (рис. 1) [22]. Общая продолжительность тренинга составляла 15–20 минут в зависимости от индивидуальной реакции испытуемых.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 5 от 16.05.2023).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с использование программного пакета STATISTICA 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA, SN: BXXR210F562022FA-A). Различия в количественных данных оценивались с помощью теста Вилкоксона, применяемого для зависимых выборок, а сопоставление компонентов ЭИ и КС проводилось с помощью критерия Спирмена.

Результаты

Профиль компонентов ЭИ, полученный для участников исследования, свидетельствующий о мини-

Таблица 1. Перечень анализируемых психометрических показателей
Table 1. List of analyzed psychometric indicators

Наименование показателя / Name of the indicator	Обозначение / Designation
Уровень функциональной подвижности нервных процессов / Level of functional mobility of nervous processes	
Скорость реакции (с обратной связью экспозиции стимулов согласно скорости ответов) / Reaction time (with feedback of stimulus exposure according to response time)	УФП_СР / FMT_RT
Количество ошибок / Number of errors	УФП_КО / FMT_NE
Пропущенные положительные сигналы / Missed positive signals	УФП_ППС / FMT_MPS
Работоспособность головного мозга / Brain performance	
Скорость реакции (с обратной связью экспозиции стимулов согласно правильным ответам) / Reaction time (with feedback of stimulus exposure according to correct response)	РГМ_СР / BPT_RT
Количество ошибок / Number of errors	РГМ _КО / BPT_NE
Пропущенные положительные сигналы / Missed positive signals	РГМ_ППС / BPT_MPS
Корректурная проба Бурдона / The Bourdon's test	
Количество обработанных символов на 1 минуте теста (врабатываемость) / Processed symbols per 1th minute of the test (workability)	КПБ_1 / BT_1
Количество обработанных символов на 4 минуте теста (истощаемость) / Processed symbols per 4th minute of the test (exhaustion)	КПБ_4 / BT_4
Количество символов, обработанных за 4 минуты теста / Number of symbols processed in 4 minutes of the test	КП_ВС / BT_NS
Количество ошибок за 4 минуты теста / Number of errors in 4 minutes of the test	КП_ВСО / BT_TNE
Коэффициент внимания / Attention coefficient	КП_КВ / BT_AF
Объем внимания / Attention span	ОВ / OV
Кратковременная память / Short-term memory	
Тест запоминания 10 чисел / 10 Numbers Memory Test	ЗП_Ч / MT_N
Тест запоминания 10 слогов / 10 Syllables Memory Test	ЗП_С / MT_S
Тест запоминания 10 слов / 10 Words Memory Test	ЗП_СЛ / MT_W
Тест запоминания 10 фигур / 10 Figures Memory Test	ЗП_Ф / MT_F
Тест вращения часов / Clock rotation test	ТВЧ / CRT

Примечание: *ЗП_С – запоминание 10 слогов; ЗП_СЛ – запоминание 10 слов; ЗП_Ф – запоминание 10 фигур (пиктограмм); ЗП_Ч – запоминание 10 чисел; КП_ВС – всего символов, обработанных за 4 минуты корректурной пробы; КП_ВСО – всего совершено ошибок за 4 минуты корректурной пробы; КП_КВ – коэффициент внимания корректурной пробы; КПБ_1 – количество символов, обработанных на 1-й минуте корректурной пробы (врабатываемость); КПБ_4 – количество символов, обработанных на 4-й минуте корректурной пробы (истощаемость); ОВ – объем внимания; РГМ_КО – количество ошибок тест работоспособности головного мозга; РГМ_ППС – количество пропущенных сигналов тест работоспособности головного мозга; РГМ_СР – скорость реакции тест работоспособности головного мозга; ТВЧ – тест вращения часов; УФП_КО – количество ошибок тест функциональная подвижность; УФП_ППС – количество пропущенных сигналов тест функциональная подвижность; УФП_СР – скорость реакции тест функциональная подвижность.*

Note: *BPT_MPS – missed positive signals brain performance test; BPT_NE – number of errors brain performance test; BPT_RT – reaction time brain performance test; BT_1 – processed symbols per 1th min of the Bourdon's test (workability); BT_4 – processed symbols per 4th min of the Bourdon's test (exhaustion); BT_AF – attention coefficient of the Bourdon's test; BT_NS – number of symbols processed in 4 minutes of the Bourdon's test; BT_TNE – total number of errors in 4 minutes of the Bourdon's test; CRT – clock rotation test; FMT_MPS – missed positive signals functional mobility test; FMT_NE – number of errors functional mobility test; FMT_RT – reaction time functional mobility test; MT_F – Figures Memory Test; MT_N – Numbers Memory Test; MT_S – Syllables Memory Test; MT_W – Words Memory Test.*

мальных значениях для ЭИ4 и максимальных – для ЭИ3 (рис. 2), соответствовал ранее тому, что наблюдался ранее в группе двадцатилетних студентов [23].

Результаты анализа психометрических показателей КС до и после многозадачного тренинга в ВР представлены в табл. 2. После тренировки у испытуемых отмечалось повышение скорости реакции (снижение времени реакции) как при тестировании функциональной подвижности, так и при оценке работоспособности головного мозга, при этом количество ошибок возросло, но количество пропущенных сигналов в тесте функциональной подвижности снизилось. Обнаружено также значимое улучшение выполнения корректурной пробы и теста вращения часов.

Сопоставление компонентов ЭИ и показателей когнитивных функций до тренировки выявило только единичные значимые связи для каждого из семи компонентов ЭИ с разными показателями КС (табл. 3), сравнительно большее их число отмечено для ЭИ1 и ЭИ7. Более высоким значениям ЭИ1 соответствовала большая скорость селекции информации, однако при большем количестве ошибок, как при тестировании функциональной подвижности, так и работоспособности мозга. Повышение ЭИ7 сопровождалось тенденцией к ухудшению внимания за счет увеличения количества ошибок при выполнении заданий. Представляет интерес сходные для ЭИ1 и ЭИ2 корреляции с показателями КС, однако менее устойчивые для ЭИ2; повышение ЭИ2 характеризуется ростом числа ошибок и пропущенных стимулов.

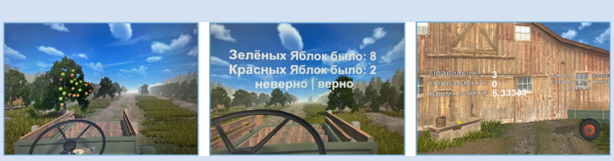


Рисунок 1. Пример интерфейса программы для многозадачного тренинга с использованием технологии виртуальной реальности
Figure 1. Example of the interface of a program for multitasking training using virtual reality technology

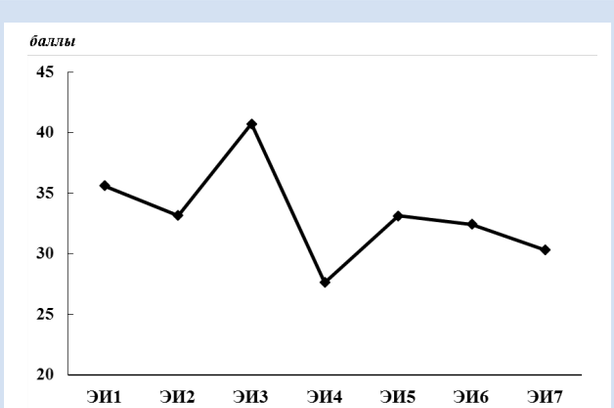


Рисунок 2. Профиль компонентов эмоционального интеллекта (ЭИ). *ЭИ1 – позитивная экспрессивность, ЭИ2 – негативная экспрессивность, ЭИ3 – внимание к эмоциям, ЭИ4 – использование эмоций в принятии решений, ЭИ5 – отзывчивость на радость, ЭИ6 – отзывчивость на несчастья, ЭИ7 – эмпатия*
Figure 2. Profile of emotional intelligence (EI) components. *EI1 – positive expressiveness, EI2 – negative expressiveness, EI3 – attention to emotions, EI4 – use of emotions in decision-making, EI5 – responsiveness to joy, EI6 – responsiveness to unhappiness, EI7 – empathy*

Таблица 2. Психометрические показатели до и после проведения многозадачного тренинга с использованием технологии виртуальной реальности (ВР)
Table 2. Psychometric indicators before and after multitasking training using virtual reality (VR) technology

Показатель / Variable	До ВР / Before VR	После ВР / After VR	p
Уровень функциональной подвижности нервных процессов / Level of functional mobility of nervous processes			
УФП_СР / FMT_RT	396	378	0,001
УФП_КО / FMT_NE	26	27	0,10
УФП_ППС / FMT_MPS	10,5	8	0,004
Работоспособность головного мозга / Performance of the brain			
РГМ_СР / BPT_RT	388	375	0,001
РГМ _КО / BPT_NE	152	162,5	0,001
РГМ_ППС / BPT_MPS	47	47	н/д / n/d
ОВ / OV	9	9	н/д / n/d
Корректурная проба Бурдона / The Bourdon's test			
КПБ_1 / BT_1	109,5	141	0,01
КПБ_4 / BT_4	154	139	н/д / n/d
КП_ВС / BT_NS	539	592	0,05
КП_ВСО / BT_TNE	8	8	н/д / n/d
КП_КВ / BT_AF	48,4	64,1	0,01
ЗП_Ф / MT_F	10	10	н/д / n/d
ТВЧ / CRT	26,5	35	0,0003

Примечание: *Указаны медианы всех значений и p согласно критерию Вилкоксона при сравнении показателей до и после тренинга. ВР – виртуальная реальность; ЗП_Ф – запоминание 10 фигур (пиктограмм); КП_ВС – всего символов, обработанных за 4 минуты корректурной пробы; КП_ВСО – всего совершено ошибок за 4 минуты корректурной пробы; КП_КВ – коэффициент внимания корректурной пробы; КПБ_1 – количество символов, обработанных на 1-й минуте корректурной пробы (врабатываемость); КПБ_4 – количество символов, обработанных на 4-й минуте корректурной пробы (истощаемость); ОВ – объем внимания; РГМ_КО – количество ошибок тест работоспособности головного мозга; РГМ_ППС – количество пропущенных сигналов тест работоспособности головного мозга; РГМ_СР – скорость реакции тест работоспособности головного мозга; ТВЧ – тест вращения часов; УФП_КО – количество ошибок тест функциональная подвижность; УФП_ППС – количество пропущенных сигналов тест функциональная подвижность; УФП_СР – скорость реакции тест функциональная подвижность.*
Note: *Medians of all values and p values according to the Wilcoxon test for comparison of indicators before and after training are shown. BPT_MPS – missed positive signals brain performance test; BPT_NE – number of errors brain performance test; BPT_RT – reaction time brain performance test; BT_1 – processed symbols per 1th min of the Bourdon's test (workability); BT_4 – processed symbols per 4th min of the Bourdon's test (exhaustion); BT_AF – attention coefficient of the Bourdon's test; BT_NS – number of symbols processed in 4 minutes of the Bourdon's test; BT_TNE – total number of errors in 4 minutes of the Bourdon's test; CRT – clock rotation test; FMT_MPS – missed positive signals functional mobility test; FMT_NE – number of errors functional mobility test; FMT_RT – reaction time functional mobility test; MT_F – Figures Memory Test; MT_N – Numbers Memory Test; MT_S – Syllables Memory Test; MT_W – Words Memory Test; VR – virtual reality.*

При анализе показателей внимания и памяти, зарегистрированных после тренировки, их взаимосвязь с самооценкой эмоциональной реактивности усилилась, особенно этот эффект представлен для общего показателя ЭИ и компонента ЭИ7, что свидетельствует об улучшении памяти и внимания при выполнении корректурной пробы при повышении этих показателей ЭИ. Однако большие значения ЭИ7 сопровождались и большим количеством ошибок при противоположной связи с числом пропущенных сигналов: их снижении в тесте функциональной подвижности, но повышении – в тесте работоспособности головного мозга (см. табл. 3). Обращает на себя внимание реорганизация взаимосвязей компонентов ЭИ и показателей КС до и после тренировки. Только между ЭИ1 и количеством ошибок в тесте работоспособности головного мозга или между ЭИ7 и количеством ошибок в тесте функциональной подвижности они сохраняются в обеих экспериментальных ситуациях. Такую реорганизацию компонентов ЭИ и КС можно рассматривать как свидетельство изменений нейронных сетей мозга, ответственных за эмоциональную регуляцию процессов внимания и памяти.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа компонентов эмоционального интеллекта (ЭИ) и когнитивного статуса до и после проведения многозадачного тренинга с использованием технологии виртуальной реальности (ВР)
Table 3. The correlation analysis results of the components of emotional intelligence (EI) and cognitive status before and after multitasking training using virtual reality (VR) technology

До ВР / Before VR			После ВР / After VR		
ЭИ / EI	**Показатель / Variable**	**R**	**ЭИ / EI**	**Показатель / Variable**	**R**
ЭИ1 / EI1	УФП_КО / UFP_KO	0,36	ЭИ1 / EI1	РГМ_КО / RGM_KO	0,51**
	РГМ_КО / RGM_KO	0,49**		РГМ_ППС / RGM_PPS	–0,37
	РГМ_ППС / RGM_PPS	–0,53**	ЭИ2 / EI2	ТВЧ / TVCH	–0,41*
	КПБ_1 / KPB_1	0,54**	ЭИ3 / EI3	КП_ВС / KP_VS	0,33
ЭИ2 / EI2	УФП_КО / UFP_KO	0,38	ЭИ4 / EI4	РГМ_КО / RGM_KO	0,38
	РГМ_КО / RGM_KO	0,41*		РГМ_ППС / RGM_PPS	–0,36
	РГМ_ППС / RGM_PPS	0,39	ЭИ5 / EI5	УФП_СР / UFP_SR	–0,41*
ЭИ3 / EI3	КПБ_1 / KPB_1	0,33		КПБ_4 / KPB_1	0,36
ЭИ4 / EI4	КПБ_4 / KPB_1	0,40*		КП_ВС / KP_VS	0,40*
ЭИ5 / EI5	ОВ / OV	–0,40*	ЭИ6 / EI6	ОВ / OV	–0,38
	КПБ_1 / KPB_1	0,34	ЭИ7 / EI7	УФП_КО / UFP_KO	0,36
ЭИ6 / EI6	ТВЧ / TVCH	–0,40*		УФП_ППС / UFP_PPS	–0,50**
ЭИ7 / EI7	УФП_КО / UFP_KO	0,36		РГМ_КО / RGM_KO	0,38
	КП_ВСО / KP_VSO	0,37		РГМ_ППС_RGM_PPS	0,45*
	КП_КВ / KP_KV	–0,34		КПБ_1 / KPB_1	0,38
	ЗП_С / ZP_S	–0,35		КП_ВС / KP_VS	0,45*
				ЗП_Ф / ZP_F	0,44*
ЭИ общий / EI total	КПБ_1 / KPB_1	0,43*	ЭИ общий / EI total	УФП_СР / UFP_SR	–0,41*
				КПБ_4 / KPB_1	0,43*
				КП_ВС / KP_VS	0,48**
				ЗП_Ф / ZP_F	0,44

Примечание: ** – p < 0,05 и ** < p 0,01. ВР – виртуальная реальность; ЗП_С – запоминание 10 слогов; КП_ВСО – всего совершено ошибок за 4 минуты корректурной пробы; КП_КВ – коэффициент внимания корректурной пробы; КПБ_1 – количество символов, обработанных на 1-й минуте корректурной пробы (врабатываемость); КПБ_4 – количество символов, обработанных на 4-й минуте корректурной пробы (истощаемость); ОВ – объем внимания; РГМ_КО – количество ошибок тест работоспособности головного мозга; РГМ_ППС – количество пропущенных сигналов тест работоспособности головного мозга; ТВЧ – тест вращения часов; УФП_КО – количество ошибок тест функциональная подвижность.*
Note: ** – p < 0,05 и ** < p 0,01. BPT_MPS – missed positive signals brain performance test; BPT_NE – number of errors brain performance test; BPT_RT – reaction time brain performance test; BT_1 – processed symbols per 1th min of the Bourdon's test (workability); BT_4 – processed symbols per 4th min of the Bourdon's test (exhaustion); BT_AF – attention coefficient of the Bourdon's test; BT_NS – number of symbols processed in 4 minutes of the Bourdon's test; BT_TNE – total number of errors in 4 minutes of the Bourdon's test; CRT – clock rotation test; FMT_MPS – missed positive signals functional mobility test; FMT_NE – number of errors functional mobility test; FMT_RT – reaction time functional mobility test; MT_F – Figures Memory Test; MT_N – Numbers Memory Test; MT_S – Syllables Memory Test; MT_W – Words Memory Test; VR – virtual reality.*

Обсуждение

Наблюдаемое сходство профиля компонентов ЭИ, полученного для участников нашего исследования и более обширной группы студентов университета [23], свидетельствует об устойчиво повышенном внимании к оценке эмоций (компонент ЭИ3) при склонности молодых людей к рациональному подходу в принятии решений (минимальная оценка компонента ЭИ4).

Отмеченное усиление связи компонентов ЭИ и показателей КС, зарегистрированных после выполненной тренировки, указывает на влияние эмоциональной регуляции в организацию когнитивных процессов и, соответственно, на эффективность когнитивной тренировки [15, 24]. Обнаруженная взаимосвязь компонентов ЭИ и показателей скоростных процессов при оценке работоспособности головного мозга, а также эффективности селекции стимулов при использовании для оценки внимания корректурной пробы согласуются с результатами, представленными ранее при анализе эмоциональной регуляции и эффективности внимания и памяти [25, 26].

Большая самооценка эмоци-

ональной реактивности способствует улучшению образной памяти, однако сложным образом вовлечена в скоростные и тормозные процессы селекции информации. Повышение скорости и эффективности селекции информации вместе с самооценкой ЭИ соответствует представлениям о тесной связи эмоций с вниманием и рабочей памятью [11, 26, 27] и может свидетельствовать об интересе и позитивном отношении испытуемых к выполнению тренировочной сессии в условиях виртуальной реальности. Отмеченное посттренинговом периоде повышение скорости реакции в тесте функциональной подвижности и при оценке работоспособности мозга, а также при просмотре символов в корректурной пробе указывает на эффективность применения разработанной программы для комплексного улучшения как моторных функций, так и характеристик внимания. Полученные результаты могут быть обусловлены усилением контролирующих функций мозга вследствие тренинга [10, 28], которым дополнительно способствует эмоциональная оценка деятельности.

Однако интересно отметить, что наряду с уменьшением числа пропущенных стимулов в тесте УФП наблюдается тенденция к увеличению количества ошибок, что становится особенно значимым при оценке работоспособности головного мозга. Эти показатели взаимосвязаны с различными составляющими ЭИ, причём их взаимосвязь проявляется одинаково как с компонентами, отражающими самооценку эмоциональной реактивности позитивного, так и негативного характера. Такие эффекты, как и наблюдаемое посттренинговое усиление устойчивой связи показателей КС с общим значением ЭИ, но разные формы корреляций с его отдельными компонентами можно рассматривать как доказательство вовлечения эмоциональной регуляции в стратегии селекции информации при индивидуальном разнообразии переоценки эмоциональной значимости и сложности выполняемой задачи, как это было отмечено рядом авторов [7, 8, 26].

Однако обнаруженный положительный эффект тренинга на одни показатели КС сопровождается отсутствием статистически значимых изменений других, хотя отмечается их связь и с ЭИ, и с его отдельными компонентами. Это подчеркивает разнообразие закономерностей взаимодействия эмоциональных и когнитивных процессов [11, 12, 28, 29], которое прослеживается в паттернах взаимосвязи ЭИ и КС до и после тренинга.

Отдельный интерес представляет сочетание послетренингового повышения скорости реакции при снижении числа пропущенных стимулов, но росте ошибок при их положительной связи с ЭИ1, ЭИ4 и ЭИ7. Таким образом, усиление проявления собственной позитивной экспрессивности в поведении (ЭИ1), эмпатии (ЭИ7) и использования эмоций при принятии решений (ЭИ4) способствуют не только ускорению селекции информации, но и числу ложных реакций при выборе ответа. Этот эффект еще раз подчеркивает потенциально разные индивидуальные траектории вовлечения эмоциональной регуляции в формирование когнитивных резервов в результате многозадачного тренинга с применением ТВР, что необходимо учитывать для предотвращения риска послеоперационного когнитивного дефицита.

Заключение

Таким образом, применение разработанной программы многозадачного тренинга с использованием технологий виртуальной реальности в группе молодых практически здоровых людей способствует улучшению пространственных навыков и внимания при выполнении корректурной пробы, а также повышению функциональной подвижности нервных процессов и работоспособности головного мозга, однако с сопутствующим ему росту количества ошибок. Обнаруженное после тренинга усиление взаимосвязи показателей когнитивного статуса и эмоционального интеллекта свидетельствует о значимом вкладе эмоциональной регуляции в формирование когнитивных резервов для снижения риска возникновения послеоперационного когнитивного дефицита.

Конфликт интересов

О.М. Разумникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Кухарева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Соснина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Ляпина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование проводилось при поддержке РНФ, грант № 23-15-00379 (https://rscf.ru/project/23-15-00379/).

Информация об авторах

Разумникова Ольга Михайловна, доктор психологических наук профессор кафедры психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный технический университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7831-9404

Author Information Form

Razumnikova Olga M., PhD, MD, Professor at the Department of Psychology and Pedagogy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Technical University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7831-9404

Тарасова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Кухарева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Соснина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Tarasova Irina V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Kukhareva Irina N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Sosnina Anastasia S., PhD, Cardiologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Lyapina Irina N., PhD, senior researcher at the Rehabilitation Laboratory, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Trubnikova Olga A., PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, PhD, MD, Head of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation, **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

РОМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КИН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛИН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ROM – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TIV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KIN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAS – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LIN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ТОА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

TOA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Son, C.; Park, J.H. Ecological effects of VR-based cognitive training on ADL and IADL in MCI and AD patients: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 15875. https://doi.org/10.3390/ijerph192315875.

2. Baldimtsi, E.; Mouzakidis, C.; Karathanasi, E.M.; Verykouki, E.; Hassandra, M.; Galanis, E.; Hatzigeorgiadis, A.; Goudas, M.; Zikas, P.; Evangelou, G.; et al. Effects of virtual reality physical and cognitive training intervention on cognitive abilities of elders with mild cognitive impairment. J. Alzheimers Dis. Rep. 2023, 7, 1475–1490. https://doi.org/10.3233/ADR-230099.

3. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A Comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. Biomedicines 2023; 1: 2823.

4. Tarasova I., Kukhareva I., Kupriyanova D., Temnikova T., Gorbatovskaya E., Trubnikova O. Electrical activity changes and neurovascular unit markers in the brains of patients after cardiac surgery: Effects of multi-task cognitive training. Biomedicines 2024; 12:756.

5. Разумникова О.М., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Куприянова Д.С., Соснина А.С., Трубникова О.А. Роль компонентов эмоционального интеллекта в эффективности многозадачного тренинга у пациентов кардиохирургического профиля. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3):17-27. doi.org:10.17802/2306-1278-2024-13-3-17-27.

6. Bru-Luna LM, Martí-Vilar M, Merino-Soto C, Cervera-Santiago JL. Emotional Intelligence Measures: A Systematic Review. Healthcare (Basel). 2021 Dec 7;9(12):1696. doi: 10.3390/healthcare9121696.

7. Denny B.T., Ochsner K.N. Behavioral effects of longitudinal training in cognitive reappraisal. Emotion. 2014; 14: 425–433.

8. Cristea I.A., Kok R.N., Cuijpers P. Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depression: meta-analysis. Br. J. Psychiatry. 2015; 206.

9. Mogg K., Bradley B.P. Anxiety and threat-related attention: Cognitive-motivational framework and treatment, Trends Cogn. Sci. 2018; 22: 225–240.

10. Cohen N., Mor N., Enhancing reappraisal by linking cognitive control and emotion, Clin. Psychol. Sci. 2018; 6:155–163.

11. Pan D.N., Hoid D., Wang X.B., Jia Z., Li X. When expanding training from working memory to emotional working memory: not only improving explicit emotion regulation but also implicit negative control for anxious individuals. Psychol Med. 2022; 52(4):675-684.

12. Cui X., Zhang S., Yu S., Ding Q., Li X. Does working memory training improve emotion regulation and reduce internalizing symptoms? A pair of three-level meta-analyses. Behav Res Ther. 2024; 179:104549.

13. Shin M., Kemps E. Media multitasking as an avoidance coping strategy against emotionally negative stimuli. Anxiety, Stress, & Coping. 2020; 33(4): 440–451.

14. Morawetz C, Basten U. Neural underpinnings of individual differences in emotion regulation: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2024; 162: 105727.

15. Novotný J.S., Srt L., Stokin G.B. Emotion regulation shows an age- and sex-specific moderating effect on the relationship between chronic stress and cognitive performance. Sci Rep. 2024; 14(1): 3028. doi: 10.1038/s41598-024-52756-3.

16. Li S., Fan L. Media multitasking, depression, and anxiety of college students: Serial mediating effects of attention control and negative information attentional bias. Front Psychiatry. 2022; 13:989201. doi: 10.3389/fpsyt.2022.989201

17. Morgan B., D'Mello S.K. The influence of positive vs. negative affect on multitasking. Acta Psychologica. 2016; 170: 10-18

18. Braem S.., King JA., Korb F.M., Krebs R.M., Notebaert W., Egner T. Affective modulation of cognitive control is determined by performance-contingency and mediated by ventromedial prefrontal and cingulate cortex. J Neurosci. 2013; 33(43):16961-16970.

19. Войтенко В.П. Здоровье здоровых: Введение в санологию / В. П. Войтенко. - Киев : Здоровья, 1991. – 245 с.

20. Князев Г.Г., Митрофанова Л.Г., Разумникова О.М., Барчард К. Адаптация русскоязычной версии «Опросника эмоционального интеллекта» К. Барчард. Психол. журн. 2012; 33 (4): 112–120

21. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. и др. Оценка психофизиологического состояния организма человека («Статус ПФ»): Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. № 200161023 3 от 5.03.2001.

22. Tarasova I, Trubnikova O, Kukhareva I, Kupriyanova D, Sosnina A. The neurophysiological effects of virtual reality application and perspectives of using for multitasking training in cardiac surgery patients: pilot study. Applied Sciences. 2024; 14(23):10893. https://doi.org/10.3390/app142310893

23. Разумникова О.М., Тарасова И.В., Трубникова О.А. Особенности связи показателей эмоционального статуса и самооценки качества жизни при ишемической болезни сердца. Вопросы психологии. 2022; (3): 104-112

24. Stoica T., Knight L.K., Naaz F., Patton S.C., Depue B.E. Gender differences in functional connectivity during emotion regulation. Neuropsychologia. 2021; 156: 107829. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107829.

25. Xiu L., Zhou R., Jiang Y. Working memory training improves emotion regulation ability: Evidence from HRV. Physiol. Behav. 2016. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.004.

26. Goodhew SC, Edwards M. Don't look now! Emotion-induced blindness: The interplay between emotion and attention. Atten Percept Psychophys. 2022; 84(8):2741-2761.

27. Yamaguchi S, Onoda K. Interaction between Emotion and Attention Systems. Front Neurosci. 2012; 6:139. doi: 10.3389/fnins.2012.00139.

28. Hoorelbeke K., Koster E.H.W., Demeyer I., Loeys T., Vanderhasselt M-A., Effects of cognitive control training on the dynamics of (mal)adaptive emotion regulation in daily life. Emotion. 2016; 16: 945–956.

29. Kruijt A-W., Parsons S., Fox E. No evidence for attention bias towards threat in clinical anxiety and PTSD: a meta-analysis of baseline dot probe bias in attention bias modification RCTs., 2018. doi: 10.31234/OSF.IO/RFJUP

REFERENCES

1. Son, C.; Park, J.H. Ecological effects of VR-based cognitive training on ADL and IADL in MCI and AD patients: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 15875. https://doi.org/10.3390/ijerph192315875.

2. Baldimtsi, E.; Mouzakidis, C.; Karathanasi, E.M.; Verykouki, E.; Hassandra, M.; Galanis, E.; Hatzigeorgiadis, A.; Goudas, M.; Zikas, P.; Evangelou, G.; et al. Effects of virtual reality physical and cognitive training intervention on cognitive abilities of elders with mild cognitive impairment. J. Alzheimers Dis. Rep. 2023, 7, 1475–1490. https://doi.org/10.3233/ADR-230099.

3. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A Comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. Biomedicines 2023; 1: 2823.

4. Tarasova I., Kukhareva I., Kupriyanova D., Temnikova T., Gorbatovskaya E., Trubnikova O. Electrical activity changes and neurovascular unit markers in the brains of patients after cardiac surgery: Effects of multi-task cognitive training. Biomedicines 2024; 12:756.

5. Разумникова О.М., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Куприянова Д.С., Соснина А.С., Трубникова О.А. Роль компонентов эмоционального интеллекта в эффективности многозадачного тренинга у пациентов кардиохирургического профиля. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3):17-27. doi.org:10.17802/2306-1278-2024-13-3-17-27.

6. Bru-Luna LM, Martí-Vilar M, Merino-Soto C, Cervera-Santiago JL. Emotional Intelligence Measures: A Systematic Review. Healthcare (Basel). 2021 Dec 7;9(12):1696. doi: 10.3390/healthcare9121696.

7. Denny B.T., Ochsner K.N. Behavioral effects of longitudinal training in cognitive reappraisal. Emotion. 2014; 14: 425–433.

8. Cristea I.A., Kok R.N., Cuijpers P. Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depression: meta-analysis. Br. J. Psychiatry. 2015; 206.

9. Mogg K., Bradley B.P. Anxiety and threat-related attention: Cognitive-motivational framework and treatment, Trends Cogn. Sci. 2018; 22: 225–240.

10. Cohen N., Mor N., Enhancing reappraisal by linking cognitive control and emotion, Clin. Psychol. Sci. 2018; 6:155–163.

11. Pan D.N., Hoid D., Wang X.B., Jia Z., Li X. When expanding training from working memory to emotional working memory: not only improving explicit emotion regulation but also implicit negative control for anxious individuals. Psychol Med. 2022; 52(4):675-684.

12. Cui X., Zhang S., Yu S., Ding Q., Li X. Does working memory training improve emotion regulation and reduce internalizing symptoms? A pair of three-level meta-analyses. Behav Res Ther. 2024; 179:104549.

13. Shin M., Kemps E. Media multitasking as an avoidance coping strategy against emotionally negative stimuli. Anxiety, Stress, & Coping. 2020; 33(4): 440–451.

14. Morawetz C, Basten U. Neural underpinnings of individual differences in emotion regulation: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2024; 162: 105727.

15. Novotný J.S., Srt L., Stokin G.B. Emotion regulation shows an age- and sex-specific moderating effect on the relationship between chronic stress and cognitive performance. Sci Rep. 2024; 14(1): 3028. doi: 10.1038/s41598-024-52756-3.

16. Li S., Fan L. Media multitasking, depression, and anxiety of college students: Serial mediating effects of attention control and negative information attentional bias. Front Psychiatry. 2022; 13:989201. doi: 10.3389/fpsyt.2022.989201

17. Morgan B., D'Mello S.K. The influence of positive vs. negative affect on multitasking. Acta Psychologica. 2016; 170: 10-18

18. Braem S.., King JA., Korb F.M., Krebs R.M., Notebaert W., Egner T. Affective modulation of cognitive control is determined by performance-contingency and mediated by ventromedial prefrontal and cingulate cortex. J Neurosci. 2013; 33(43):16961-16970.

19. Войтенко В.П. Здоровье здоровых: Введение в санологию / В. П. Войтенко. - Киев : Здоровья, 1991. – 245 с.

20. Knyazev G.G., Mitrofanova L.G., Razumnikova O.M., Barchard K. Adaptation of the Russian version of the "Emotional Intelligence Questionnaire" by K. Barchard. Psychol. J. 2012; 33 (4): 112–120 (In Russ.)

21. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. и др. Оценка психофизиологического состояния организма человека («Статус ПФ»): Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. № 200161023 3 от 5.03.2001.

22. Tarasova I, Trubnikova O, Kukhareva I, Kupriyanova D, Sosnina A. The neurophysiological effects of virtual reality application and perspectives of using for multitasking training in cardiac surgery patients: pilot study. Applied Sciences. 2024; 14(23):10893. https://doi.org/10.3390/app142310893

23. Razumnikova O., Tarasova I.V., Trubnikova O.A. Osobennosti svyazi pokazatelei emotsional'nogo statusa i samootsenki kachestva zhizni pri eshemicheskoi bolezni serdtsa. Voprosy psihologii. 2022; (3): 104-112 (In Russ.)

24. Stoica T., Knight L.K., Naaz F., Patton S.C., Depue B.E. Gender differences in functional connectivity during emotion regulation. Neuropsychologia. 2021; 156: 107829. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107829.

25. Xiu L., Zhou R., Jiang Y. Working memory training improves emotion regulation ability: Evidence from HRV. Physiol. Behav. 2016. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.004.

26. Goodhew SC, Edwards M. Don't look now! Emotion-induced blindness: The interplay between emotion and attention. Atten Percept Psychophys. 2022; 84(8):2741-2761.

27. Yamaguchi S, Onoda K. Interaction between Emotion and Attention Systems. Front Neurosci. 2012; 6:139. doi: 10.3389/fnins.2012.00139.

28. Hoorelbeke K., Koster E.H.W., Demeyer I., Loeys T., Vanderhasselt M-A., Effects of cognitive control training on the dynamics of (mal)adaptive emotion regulation in daily life. Emotion. 2016; 16: 945–956.

29. Kruijt A-W., Parsons S., Fox E. No evidence for attention bias towards threat in clinical anxiety and PTSD: a meta-analysis of baseline dot probe bias in attention bias modification RCTs., 2018. doi: 10.31234/OSF.IO/RFJUP

Для цитирования: *Разумникова О.М., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Соснина А.С., Ляпина И.Н., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Роль эмоционального интеллекта при прохождении мультизадачного когнитивного тренинга с использованием виртуальной реальности практически здоровыми лицами. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 167-176. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-167-176*

To cite: *Razumnikova O.M., Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Sosnina A.S., Lyapina I.N.,Trubnikova O.A., Barbarash O.L. The role of emotional intelligence in multitasking cognitive training using virtual reality in practically healthy individuals. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 167-176. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-167-176*

УДК 616.1:159.923.3]-07
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-177-192

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ: ВЛИЯНИЕ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д, УРОВНЯ ДЕПРЕССИИ И СТРАТЕГИЙ СОВЛАДАНИЯ

А.Н. Сумин[1], Н.Н. Загорская[1], А.В. Щеглова[1], И.Ю. Прокашко[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Проведено исследование, в ходе которого изучалась взаимосвязь между типом личности Д, а также другими параметрами профиля личности, и психофизиологической реактивностью при воздействии стресса с использованием комплекса биологической обратной связи по ряду физиологических параметров, которые ранее не отслеживались в аналогичных исследованиях. По результатам исследования, у представителей типа личности Д наблюдается более высокая активность симпатоадреналовой системы при воздействии стресса по сравнению с остальной популяцией. Эти данные могут быть полезны при разработке стресс-лимитирующих воздействий. Возможность использования тех или иных психофизиологических маркеров в программах биологической обратной связи для лиц с типом личности Д требует дальнейшего изучения.

Цель	Изучить влияние типа личности Д, уровня депрессии, предпочитаемых копинг-стратегий на изменение психофизиологических показателей в условиях эмоционального стресса.
Материалы и методы	Испытуемыми явились 79 студентов Кемеровского государственного медицинского университета в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст 20,7 ± 2,4 года). Оценивался психологический статус исследуемых (с помощью опросников DS-14, HADS, WCQ и CSI) с оценкой типа личности Д, уровня депрессии и преобладающих копинг-стратегий. Стресс-тестирование проводилось с помощью комплекса БОСЛАБ, при этом регистрировались электромиограмма, электрокардиограмма, температура тела, дыхание, кожно-гальваническая реакция и фотоплетизмограмма; протокол процедуры включал в себя тест на устный счет и тест Струпа. Сравнивались результаты стресс-тестов в группах с наличием/отсутствием типа Д и депрессии.
Результаты	У всех испытуемых при стресс-тестировании отмечались маркеры симпатической активации по следующим параметрам: увеличение частоты сердечных сокращений и укорочение интервалов R-R ($p < 0,001$), повышение кожной проводимости ($p < 0,001$). У лиц с типом личности Д наблюдалось достоверно большее увеличение показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР) при выполнении теста на устный счет ($p = 0,026$) и теста Струпа ($p = 0,031$). Наличие как типа личности Д, так и депрессии предрасполагало к выбору дезадаптивных стратегий совладания.
Заключение	В когорте испытуемых выявлена высокая распространенность типа личности Д и депрессии. У представителей типа личности Д наблюдались более высокие показатели активации симпатико-адреналовой системы при стрессорном воздействии по сравнению с остальной популяцией. Выявленные данные необходимо учитывать при разработке стресс-лимитирующих воздействий для представителей типа личности Д. Требует дальнейшего изучения возможность использования в этом отношении комплекса психофизиологических показателей в программах биологической обратной связи.

Ключевые слова Психоэмоциональный стресс • Тип личности Д • Стресс-реактивность • Сердечно-сосудистая система • Психофизиологические показатели

Поступила в редакцию: *17.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *07.12.2025;* ***принята к печати:*** *25.12.2025*

Для корреспонденции: *Алексей Николаевич Сумин, an_sumin@mail.ru, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alexey N. Sumin, an_sumin@mail.ru, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

PSYCHOPHYSIOLOGICAL REACTIVITY TO MENTAL STRESS IN HEALTHY INDIVIDUALS: THE INFLUENCE OF PERSONALITY TYPE D, DEPRESSION LEVEL AND COPING STRATEGIES

A.N. Sumin[1], N.N. Zagorskaya[1], A.V. Shcheglova[1], I.Y. Prokashko[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

• A study was conducted that examined the relationship between personality type D, as well as other personality profile parameters, and psychophysiological reactivity when exposed to stress using a biofeedback complex for a number of physiological parameters that had not previously been monitored in similar studies. According to the results of the trial, representatives of personality type D have higher activation rates of the sympathetic-adrenal system of stress exposure compared to the rest of the population. When developing stress-limiting effects, these data should be taken into account. The possibility of using a set of psychophysiological parameters in biofeedback programs for individuals with personality type D requires further study.

Aim	To examine the influence of personality type D, depression level, preferred coping strategies on changes in psychophysiological parameters during mental stress tests.
Methods	The study involved 79 students of Kemerovo State Medical University aged 18 to 32 years (mean age 20.7 ± 2.4 years). The patients' psychological status was assessed (DS-14, HADS, WCQ and CSI questionnaires) with an assessment of personality type D, depression level and prevailing coping strategies. Psychophysiological diagnostics was performed using the BOSLAB complex, electromyogram, electrocardiogram, body temperature, respiration, galvanic skin response and photoplethysmogram were recorded. The stress testing protocol included a mental arithmetic test and a Stroop test. The results of the stress tests were compared in groups with/without type D and depression.
Results	All subjects showed markers of sympathetic activation during stress testing to the following parameters: increased heart rate and shortening of R-R intervals ($p < 0.001$), increased skin conductivity ($p < 0.001$). There was a significantly greater increase in Indicator of the Adequacy of processes of Regulation (IAPR) when performing the mental arithmetic test ($p = 0,026$) and the Stroop test ($p = 0,031$) in individuals with personality type D. The presence of both type D and depression predisposed to the choice of maladaptive coping strategies.
Conclusion	A high prevalence of personality type D and depression was revealed among the surveyed cohort. Representatives of personality type D have higher activation rates of the sympathetic-adrenal system of stress exposure compared to the rest of the population. This should be taken into account when developing stress-limiting effects. The possibility of using a set of psychophysiological parameters in biofeedback programs for individuals with personality type D requires further study.

Keywords	Mental stress • Personality type D • Stress reactivity • Cardiovascular system • Psychophysiological indicators

Received: *17.11.2025;* ***received in revised form:*** *07.12.2025;* ***accepted:*** *25.12.2025*

Introduction

Long-term or intense stress reactions can cause psychosomatic diseases and psychological disorders [1]. Psychological and physical reactions to psychological stress, especially strong negative reactions, can aggravate an existing human disease or cause a relapse. The cardiac reactivity hypothesis suggests that maladaptive cardiovascular responses to psychological stress, which can be exaggerated, prolonged or reduced, can contribute to the development of cardiovascular diseases [2]. Not surprisingly, when studying the body's response to stress, cardiovascular reactivity is usually studied, which is characterized by changes in blood pressure, heart rate and cortisol due to internal or external stimuli [3]. Cardiovascular reactivity depends on both the nature and intensity of the stressor [3–5]

and the initial psychological state of individuals. Among such psychological factors should be taken into account the emotional state of individuals [6, 7], the presence of manifestations of psychological distress [5, 8–10], predominant coping strategies to overcome stress [11–15], and personality traits [9, 16, 17].

Among the latter factors, personality type D has recently been studied, which is characterized by the simultaneous manifestation of negative affectivity in response to events in everyday life and the suppression of its manifestation in social interactions [18]. The close attention of researchers to this personality type is explained by the fact that its presence leads to the development and progression of psychosomatic pathology [19]. Thus, personality type D is associated with an unfavorable prognosis for cardiovascular diseases [20, 21], with a decrease in the quality of life [22] and a more frequent development of symptoms of anxiety and depression [23].

Within the framework of the patient-oriented approach proclaimed by modern medicine, which consists, among other things, of striving to achieve an improvement in the quality of life of patients, it is important to take into account the behavioral characteristics of patients as a factor that has a significant impact on the formation of their lifestyle and stress status. In particular, strategies for coping with difficult life situations (or coping strategies) are important in this regard, the association of which with personality type D and depression has also been previously studied in separate studies, where it was shown that personality type D and depression are often associated with a preference for less effective, maladaptive coping strategies. Thus, patients with coronary heart disease and depression more often preferred the following coping strategies: seeking social support, avoidance, and problem solving, and less often – a confrontational strategy; while patients with coronary heart disease and depression with type D personality less often used the self-control coping strategy and more often – an escape-avoidance strategy [63]. In addition, healthy students with type D personality had a preponderance of inadequate coping strategies: the strategies associated with personality type D was the escape-avoidance, and with the type of non-D – the positive reappraisal. – [31]. Therefore, the topic of maladaptive coping strategies as an unfavorable prognostic factor for cardiovascular pathology requires further attention and study.

Also, it is known that patients with personality type D have increased cortisol levels against the background of acute pathological conditions [24], which reflects a maladaptive response to stress associated with the development of the disease. Further studies in individuals with personality type D have shown that they are characterized by inadequate hemodynamic reactions to stress, both with increased [4] and smoothed [16] hemodynamic response. Therefore, there is a need to clarify both the nature of stress reactivity in personality type D and possible ways to correct its inadequate manifestations. Among the possible causes of various inadequate reactions to stress, it is necessary to take into account the stressogenic level of laboratory stressors [4], as well as the possible influence of not only the personality type, but also other prevailing accompanying psychological factors (coping strategies, the presence of psychological distress) [12, 13, 15]. In addition, it is advisable to take into account not only hemodynamic parameters, but also other psychophysiological indicators in such a study. Thus, for this purpose, it is convenient to use biofeedback devices, which allow expanding the studied list of psychophysiological parameters. For example, the study of such parameters as electromyography, pulse, blood volume, respiratory rate, peripheral temperature and skin conductivity during a psychophysiological stress test made it possible to develop an index for measuring human resistance to stress [25, 26]. Accordingly, the aim of this study was to examine the influence of personality type D and other psychological factors (depression level, coping strategies) on changes in a set of psychophysiological indicators (electromyography, pulse, heart rate variability, respiratory rate, peripheral temperature, and skin conductivity) during mental stress.

Methods

Study Conditions and Participants

The study was conducted from October to December 2024, and included 79 subjects – second-year students of the Kemerovo State Medical University. The number of men and women among the study participants was 31 (39.2%) and 48 (60.8%), respectively, age – from 18 to 32 years (20.8; [19.0; 22.0]). All subjects completed psychological questionnaires and underwent psychophysiological examination during mental stress. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The study protocol was approved (date of approval was obtained from: 15 October 2024) by the Local Ethical Committees of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases and the Kemerovo State Medical University, each of the (Protocol No. 20241015). All study participants signed an informed consent to participate form.

Assessment of the psychological status of the subjects

To assess the psychological parameters of the study participants, the following scales (adapted and validated Russian-language versions) were used: the DS-14 questionnaire, created to identify personality type D [27], HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [28], Ways of Coping Questionnaire (WCQ) [29] and Coping Strategies Inventory (CSI) [30] – to assess coping strategies. A detailed description of the

psychological testing methodology was presented by us earlier [31].

The DS-14 Questionnaire

The following patterns are characteristic of this personality type: a tendency to deeply negative emotional experience of difficult situations and a tendency to reduce the manifestations of their emotional manifestations in social interactions with other people. This creates conditions for the individual to be in a chronic state of stress, and makes him susceptible to health risks associated with psychoemotional stress. The test consists of 14 questions and two subscales: NA (negative affectivity) and SI (social inhibition), with 7 questions in each. Personality type D is diagnosed if at least 10 points are scored on each of the subscales.

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

The scale is designed to diagnose anxiety and depression, and assess their severity. It consists of 14 questions (7 for assessing the level of anxiety and the level of depression in the corresponding subscales). A subclinical level of anxiety or depression is diagnosed when a score of at least 8 points is obtained on the subscale, clinically ex-pressed – when a score of at least 1 point is obtained. When a score of 7 or less points is obtained, the indicators are considered to be within normal limits. In our study, participants were divided into groups with or without depression, starting from the sub-clinical level (i.e. when a score of 8 or more points is obtained on the depression sub-scale).

Ways of coping questionnaire

The questionnaire allows determining the preferred ways of behavior of an individual in difficult situations in various spheres of life and contains 8 subscales: "Confrontation", "Distancing", "Self-control", "Search for social support", "Acceptance of responsibility", "Escape-avoidance", "Problem solution planning" and "Positive reappraisal". Depending on the number of points scored on each specific scale, it is possible to characterize the subject's behavioral profile when faced with difficulties. Methods for assessing the test results may include establishing the level of preference for a specific coping (according to the number of points scored on the subscales, it can be low, moderate, or pronounced), or calculating the level of tension of coping. We used the last option, the level of coping intensity was calculated using the formula: X = (sum of points on the scale/maximum possible score on the scale) × 100.

Coping Strategy Indicator Questionnaire

This questionnaire also allows you to identify the dominant behavioral strategies of the individual when faced with problem situations. It contains 3 subscales: "Problem Resolution Strategy", "Social Support Search Strategy", "Avoidance Strategy". The levels of coping preference are assessed as "very low", "low", "medium" and "high" de-pending on the number of points scored on the subscale. In the course of performing comparative calculations for the study, we used absolute numbers, the number of points scored on each subscale.

Evaluation of physiological parameters of subjects and their stress reactivity

The aim of the study is dictated by the need, in addition to the psychological status, to also evaluate the somatic parameters of the subjects were assessed. Namely, such characteristics that would reflect the body's response to psychoemotional stress load, as well as the ability to quickly recover from such a load. Such studies were conducted, the parameters of their implementation were standard: morning hours, laboratory conditions, consistently good health, at least 2 hours after eating.

To conduct such an examination, a multichannel complex "The BOSLAB professional plus" complex based on BI-012-2 was used (OOO "Computer Biocontrol Biofeedback Systems", Russia), during which designed for multichannel psychophysiological monitoring and biofeedback training, was used for this examination. This 10-channel device allows recording electroencephalography, electrocardiography (ECG) indicators were taken from the subjects, electromyography, photoplethysmography, respiratory movements were recorded, photoplethysmography (PPG), electromyography (EMG) from the frontal muscles, peripheral, skin temperature, and galvanic skin response. The 10-channel physiological signal recording module BI-012-2 includes the following: electroencephalography (2 channels), electromyography (2 channels), electrocardiography (1 channel), temperature (1 channel), respiration (2 channels), galvanic skin response (1 channel), photoplethysmography (1 channel). The BOSLAB Professional Plus software allows for not only patient rehabilitation, but also psycho-physiological diagnostics.

The following physiological indices were calculated based on the signals received cardiovascular system functioning indices [32]:

– R-R intervals;

– heart rate (HR);

– respiratory sinus arrhythmia (RSA);

– ratio of low – and high-frequency waves of the heart rhythm (LF/HF), an increase in the index reflects an increase in sympathetic influences on the heart rhythm, a decrease – parasympathetic;

– Baevsky's strain index (SI), an increase reflects a tendency toward centralization of the mechanisms of heart rhythm regulation and indicates an increase in the level of stress load on the body;

– Baevsky's indicator of the adequacy of regulation processes (IARP), shows the ratio of sympathetic influences on the heart rhythm and the leading function of the sinus node).

Indicators reflecting the state of the vascular bed:

– pulse wave propagation time (PWPT), an increase characterizes an increase in the elasticity of the main vessels);

– amplitude of the systolic wave of the PPG, shows the volumetric blood flow at the registration site, characterizes the state of the arteries of the microcirculatory bed.

Indicators of the functional state of the respiratory system:

– respiratory rate (RR);

– breathing mode frequency (BMF);

– duration of the respiratory cycle (RCD);

– ratio of the duration of inspiration to the duration of expiration (Rio);

– number of R-R intervals in one respiratory cycle (NNbc).

Other indicators:

– integral index of tension from the frontal muscles (iEMG);

– skin conductivity (SC);

– skin temperature on the Fahrenheit scale.

Rio is the ratio of the duration of inhalation to the duration of exhalation and is also known as the inspiratory-expiratory ratio, usually normal meaning is typically 1:3 – 1:4 and depends on the physiological condition (including pathological), on physical exertion and stress. An extended exhalation stimulates the Vagus leading to parasympathicotonia, which causes many benefits psychophysiological effects, including effects on heart rate variability, inflammation regulation, cognitive condition, etc. [33].

NNbc – is a number of full R-R intervals during one respiratory cycle. This term is not generally accepted and widely used, but it is another parameter that reflects the relationship between heart rate and respiratory characteristics, in particular, expressed in respiratory arrhythmia.

PPG amplitude is the amplitude of the systolic wave of photopletismography. PPG reflects the relationship between the functional state of the microvascular bed and a wide range of parameters, such as activation of the sympathetic or parasympathetic nervous system, the functional state of the cardiovascular system as a whole, etc. [34].

Integral electromyography is a method of assessing muscle activity, which is calculated as the area under the curve of the rectified electromyogram (EMG) signal over a certain period. It is used to assess the level of muscle tension in a given area. It can be considered as a marker related to stress levels and has been well studied in this regard for a long time [35].

Skin conductance is an indicator of the tone of the sympathetic nervous system, reflecting an increase in sweating and a change in the electrical resistance of the skin. It increases with emotional excitement and an increase in stress levels [36].

Peripheral skin temperature is an indicator of sympathicotonia, since activation of the sympathetic nervous system causes peripheral vasospasm, which leads to a decrease in peripheral skin temperature [37].

Stress Testing Procedure Protocol

The stress testing procedure consisted of five sessions (Figure 1):

– initial rest session for one minute (to record initial physiological parameters);

– cognitive task on oral arithmetic for three minutes (as a mild stressor);

– one minute of rest;

– the second cognitive task "Stroop-test" (verbal-color interference technique) for three minutes;

– final rest session (to assess the processes of physiological parameter recovery).

Statistical analysis

We used the application software packages "Statistica 10.0 for Windows" (StatSoft Inc., USA) and SPSS 17.0 (IBM, USA). The distribution of quantitative variables was tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. Since the distribution of all quantitative characteristics differed from normal, they are presented as the median (Me), lower (LQ) and upper (UQ) quartiles. Groups were compared using the Mann–Whitney criterion. To compare the dynamics of the physiological parameters of the participants throughout the study, the Friedman ANOVA criterion was used. To assess the relationship between various psychological factors and the dynamics of psycho-physiological indicators during mental tests, a binary logistic regression analysis (For-ward Stepwise LR method) was conducted. The following variables were selected as dependent variables: the presence of type D, the presence of depression, and levels of coping strategies above the median for each scale. The indicators of psychophysiological indicators during mental tests were included in the models as independent variables. The critical level of significance (p) was taken to be 0.05.

Results

First of all, it should be noted that the percentage of individuals with personality type D (43 people out of 79 who took the DS-14 test, or 54.43%) and with depression (41 people out of 74 who took the HADS test, or 55.41%) in the cohort of students surveyed was



Figure 1. Stress testing procedure flow chart

generally high. This is a phenomenon that requires further study and, possibly, broader research into the psychological profile of the population, in particular among young people.

Results of psychological tests in the individuals with/without type D and depression

Individuals with depression significantly scored higher on the NA subscale of the DS-14 questionnaire ($p < 0.001$), while individuals with personality type D scored higher on the anxiety ($p = 0.003$) and depression ($p = 0.015$) scales of the HADS (Table 1).

When comparing preferred coping strategies according to the WCQ scale, it was found that individuals with personality type D had greater coping intensity compared to individuals without personality type D for the strategies of "confrontation" ($p = 0.008$), "distancing" ($p = 0.021$), "accepting responsibility" ($p = 0.009$) and "escape-avoidance" ($p < 0.001$). While the presence of depression was associated with higher coping intensity only for the "escape-avoidance" strategy ($p = 0.034$). According to the CSI scale, type D individuals scored higher on the "avoidance strategy" scale and lower on the "problem-solving strategy" scale than individuals without type D. In general, it can be said that both the presence of type D and depression predisposed to the choice of maladaptive coping strategies; however, the influence of type D personality in this regard was more significant and extended to a wider range of coping strategies (Table 2).

Dynamics of psychophysiological indicators during mental stress tests in individuals with/without type D and depression

To assess the differences in psychophysiological indicators, as well as the dynamics of these indicators during mental stress, the subjects were divided into 2 groups based on the presence/absence of type D personality, and also into 2 groups based on the presence/absence of depression.

All subjects showed sympathetic activation markers during stress testing against the background of mild stressors (performance of test tasks). This was manifested by the dynamics of the following

Table 1. General characteristics of young healthy individuals in groups with/without type D personality and depression

Indicators (Me [LQ; UQ]) or n (%)	Non-Type D (n = 36)	Type D (n = 43)	p	Not depressed (n = 33)	Depressed (n = 41)	p
Population characteristics						
Age, years	20.8 [19.0; 22.0]	20.8 [19.0; 22.0]	0.640	21.1 [19.0; 22.0]	20.7 [19.0; 22.0]	0.480
Men	16 (44.4%)	15 (34.9%)	0.389	15 (45.5%)	15 (54.6%)	0.440
DS-14						
Negative affectivity, points	6.6 [3.0; 9.0]	15.3 [12.0; 18.0]	< 0.001	7.0 [3.0; 13.0]	13.0 [11.0; 17.0]	< 0.001
Social inhibition, points	9.28 [7.0; 11.5]	14.8 [12.0; 16.0]	< 0.001	13.0 [9.0; 15.0]	12.0 [10.0; 15.0]	0.807
HADS						
Anxiety, points	7.0 [5.0; 9.0]	10.0 [7.0; 11.0]	0.003	6.0 [5.0; 8.0]	10.0 [8.0; 12.0]	< 0.001
Depression, points	6.0 [4.0; 10.0]	9.0 [7.0; 11.0]	0.015	5.0 [3.0; 6.0]	10.0 [9.0; 12.0]	< 0.001

Note: *ME [LQ; UQ] – median with upper and lower quartile.*

Table 2. Distribution of coping strategies in young healthy individuals in groups with/without type D personality and depression (according to the WCQ and CSI questionnaires)

	Not-Type D (n = 36)	Type D personality (n = 43)	p	Not depressed (n = 33)	Depressed (n = 41)	p
Ways of Coping Questionnaire (WCQ). Level of the tension of the coping (Me [LQ; UQ])						
Confrontation	44.4 [30.6; 55.6]	55.6 [44.4; 66.7]	0.008	55.56 [38.9; 61.1]	50.0 [38.9; 63.9]	0,969
Distancing	44.4 [33.3; 61.1]	61.1 [38.9; 77.8]	0.021	50.0 [33.3; 66.7]	50.0 [33.3; 69.4]	0.903
Self-control	61.9 [50.0; 71.4]	61.9 [52.4; 81.0]	0.384	66.7 [52.4; 76.2]	61.9 [47.6; 76.2]	0.463
Seeking social support	50.0 [36.1; 66.7]	50.0 [27.8; 72.2]	0.697	50.0 [27.8; 66.7]	50.0 [38.9; 32.2]	0.507
Taking responsibility	50.0 [33.3; 66.7]	66.7 [50.0; 83.3]	0.009	50.0 [41.7; 83.3]	50.0 [41.7; 75.0]	0.974
Escape-avoidance	39.6 [25.0; 58.3]	58.3 [41.7; 79.2]	< 0.001	41.7 [29.2; 62.5]	50.0 [37.5; 75.0]	0.034
Problem solving planning	72.2 [61.1; 77.8]	66.7 [55.6; 77.8]	0.270	66.7 [61.1; 77.8]	66.7 [55.6; 77.8]	0.659
Positive revaluation	61.9 [52.4; 78.6]	57.1 [33.3; 81.0]	0.327	71.4 [47.6; 85.7]	57.1 [42.9; 71.4]	0.151
Coping Strategy Indicator Questionnaire (CSI). Number of points on the scale (Me [LQ; UQ])						
Problem solving	25.0 [24.0; 30.0]	24.0 [21.0; 28.0]	0.028	27.0 [24.0; 31.0]	24.0 [22.0; 28.0]	0.052
Seeking social support	21.0 [18.0;23.0]	21.0 [16.0; 24.0]	0.687	21.0 [18.0; 25.0]	21.0 [17.0; 23.0]	0.575
Avoidance	19.0 [17.0; 22.0]	22.0 [20.0; 24.0]	0.001	21.0 [18.0; 23.0]	21.0 [19.0; 22.0]	0.957

Note: *ME [LQ; UQ] – median with upper and lower quartile*

parameters: increased HR and shortening of R-R intervals ($p < 0.001$), increased NNBc (in individuals without depression – $p = 0.006$; in individuals with depression, as well as in individuals with and without personality type D – $p < 0.001$) against the background of exposure to mild stressors (performance of test tasks); as well as an increase in skin conductivity ($p < 0.001$). In addition, PPG amplitude changed reliably during stress testing: in individuals with personality type D, it slightly increased from the baseline during the mental arithmetic test, then significantly decreased during the Stroop test ($p = 0.003$), and in individuals without it, it de-creased from the baseline already during the mental arithmetic test ($p = 0.008$). Peripheral vasospasm can also be considered a marker of sympathetic activation under the influence of stress factors (Tables 3–5). In addition, the SI in the entire cohort of subjects significantly decreased during the

Table 3. Dynamics of cardiovascular system functioning indicators during mental stress tests in groups with/without type D personality and depression

	Personality type / Depression	Rest Session #1	Mental arithmetic test	Stroop-test	p
R-R intervals, ms	Type D	712.62 [646.29; 795.45]	655.64 [646.30; 733.26]	654.01 [590.98; 728.53]	< 0.001
	Type not D	725.20 [686.74; 793.53]	679.63 [609.52; 706.14]	650.61 [610.07; 692.53]	< 0.001
	p	0.384	0.519	0.910	
	Depressed	731.50 [690.72; 862.98]	675.11 [618.51; 747.21]	655.41 [606.06; 728.53]	< 0.001
	Not depressed	710.61 [650.86; 767.78]	660.62 [604.50; 705.76]	652.28 [597.03; 696.91]	< 0.001
	p	0,150	0,463	0,583	
HR, beats/ min	Type D	85.0 [75.8; 93.2]	91.6 [82.2; 99.7]	93.4 [82.4; 101.8]	< 0.001
	Type not D	83.5 [75.9; 88.0]	88.4 [85.1; 98.6]	92.7 [86.8; 100.5]	< 0.001
	p	0.357	0.513	0.910	
	Depressed	82.9 [70.2; 87.8]	89.1 [80.5; 97.1]	91.9 [82.4; 99.6]	< 0.001
	Not depressed	84.5 [78.3; 92.6]	91.1 [85.2; 99.3]	92.4 [86.2; 101.3]	< 0.001
	p	0,159	0,456	0,561	
LF/HF	Type D	1.09 [0.45; 2.14]	1.54 [0.79; 3.67]	1.18 [0.78; 2.39]	0.071
	Type not D	1.33 [0.61; 2.39]	1.78 [1.01; 2.53]	1.78 [1.01; 2.53]	0.091
	p	0.669	0.749	0.410	
	Depressed	1.28 [0.55; 2.14]	1.63 [1.15; 2.87]	1.33 [0.85; 2.43]	0.014
	Not depressed	1.21 [0.62; 2.08]	1.61 [0.93; 2.41]	1.34 [0.82; 2.50]	0.102
	p	0,944	0,450	0,910	
RSA, ms.	Type D	79.60 [53.54; 121.37]	110.95 [71.99; 139.12]	89.24 [65.78; 153.06]	0.097
	Type not D	92.22 [72.42; 138.27]	96.98 [76.85; 135.89]	96.69 [80.55; 143.91]	0.336
	p	0.301	0.690	0.486	
	Depressed	80.33 [52.38; 123.55]	100.44 [77.33; 127.76]	89.24 [60.07; 143.30]	0.027
	Not depressed	93.59 [63.39; 118.40]	103.10 [76.19; 138.41]	104.44 [86.54; 142.79]	0.519
	p	0,205	0,832	0,129	
SI	Type D	102.04 [62.64; 189.16]	62.82 [42.71; 100.61]	79.67 [45.33; 140.71]	< 0.001
	Type not D	93.03 [53.89; 150.77]	59.95 [34.58; 102.12]	69.37 [45.38; 91.59]	0.002
	p	0.475	0.605	0.247	
	Depressed	106.56 [52.24; 193.78]	62.82 [34.81; 95.04]	84.67 [48.18; 144.07]	< 0.001
	Not depressed	95.02 [67.41; 124.20]	69.77 [45.59; 105.40]	52.87 [45.33; 91.16]	0.012
	p	0,613	0,497	0,069	
IARP	Type D	57.90 [42.93; 69.28]	56.90 [45.59; 69.54]	57.82 [44.66; 70.76]	0.811
	Type not D	50.39 [41.96; 58.42]	45.73 [35.33; 59.09]	49.50 [39.91; 59.38]	0.121
	p	0.226	0.026	0.031	
	Depressed	58.17 [42.02; 69.28]	53.47 [38.53; 64.78]	53.44 [41.90; 70.76]	0.081
	Not depressed	48.99 [43.47; 58.67]	53.33 [41.43; 63.17]	52.26 [40.40; 60.75]	0.227
	p	0,396	0,782	0,213	
PWPT, ms	Type D	182.62 [141.03; 224.44]	177.28 [142.13; 237.15]	180.48 [150.25; 228.12]	0.704
	Type not D	203.00 [141.37; 277.73]	185.99 [147.92; 227.67]	199.24 [145.20; 281.19]	0.250
	p	0,703	0,663	0,338	
	Depressed	197.80 [153.34; 249.89]	190.94 [151.27; 246.48]	201.51 [163.72; 256.44]	0.590
	Not depressed	158.15 [138.66; 225.11]	172.62 [144.94; 228.49]	164.17 [143.85; 242.47]	0.898
	p	0.148	0.458	0.240	

Note: *HR – heart rate; IARP – indicator of the adequacy of regulatory processes; LF/HF – low-to-high frequency ratio; PWPT – pulse wave propagation time; R-R intervals – R-R interval duration; RSA – respiratory sinus arrhythmia; SI – Baevsky`s strain index.*

performance of stressful tasks compared to the initial level (for individuals with personality type D – $p < 0.001$, without it – $p = 0.002$; for individuals with depression – $p < 0.001$, without it – $p = 0.012$). The interpretation of this phenomenon is difficult, perhaps the very fact of the study made the students experience anxiety, from which they were distracted during the performance of cognitive tasks. As for the IARP, this index, on the contrary, demonstrated a logically explainable greater sympathetic activation. It was higher in representatives of personality type D relative to individuals without it during the performance of stressful tasks – mental arithmetic ($p = 0.026$) and the Stroop test ($p = 0.031$). However, no reliable increase or decrease was recorded in the dynamics of sessions in any of the groups (Table 3, Figures 2–5).

Controversial data were obtained on the indices of respiratory system functioning. Thus, during stress testing, the duration of the respiratory cycle increased in all subjects ($p \leq 0.001$). The frequency of respiratory movements and the breathing mode de-creased in those with type D ($p = 0.005$ and 0.003, respectively), as well as in individuals with depression ($p = 0.007$ and 0.023, respectively). In individuals without type D personality these indices did not change under the influence of mild stressors, in individuals without depression the breathing rate increased during the mental arithmetic test ($p = 0.010$), and the frequency of the breathing mode decreased during the Stroop test ($p = 0.003$). The Rio ratio in type D and non-depressed individuals increased slightly during the arithmetic mental arithmetic test, then significantly decreased during the Stroop test ($p < 0.001$ and 0.002, respectively); in non-D and non-depressed individuals, it consistently decreased during both cognitive tasks ($p = 0.031$ and 0.015, respectively) (Table 4).

Table 4. Dynamics of respiratory system functioning indicators during mental stress tests in groups with/without type D personality and depression

	Personality type / Depression	Rest Session #1	Mental arithmetic test	Stroop-test	p
RespRate, breaths/min	Type D	18.7 [15.6; 20.8]	17.9 [14.5; 20.3]	16.1 [14.2; 18.3]	0.005
	Type not D	16.9 [14.6; 18.3]	19.6 [16.6; 22.0]	16.8 [15.2; 19.6]	0.131
	p	0.221	0.035	0.198	
	Depressed	18.6 [16.0; 21.2]	18.0 [15.0; 20.3]	16.7 [15.0; 18.3]	0.007
	Not depressed	16.9 [14.3; 18.7]	19.0 [15.2; 21.7]	16.0 [13.5; 19.9]	0.010
	p	0,046	0,381	0,790	
BMF, Hz	Type D	0.27 [0.22; 0.32]	0.25 [0.15; 0.30]	0.18 [0.13; 0.22]	0.003
	Type not D	0.27 [0.22; 0.32]	0.26 [0.19; 0.33]	0.20 [0.17; 0.23]	0.080
	p	0.972	0.151	0.255	
	Depressed	0.28 [0.24; 0.32]	0.25 [0.17; 0.32]	0.20 [0.17; 0.27]	0.023
	Not depressed	0.25 [0.22; 0.28]	0.25 [0.18; 0.32]	0.18 [0.13; 0.20]	0.003
	p	0,089	0,521	0,026	
RCD, sec.	Type D	3.44 [3.20; 4.06]	4.07 [3.38; 4.94]	4.52 [3.95; 5.05]	< 0.001
	Type not D	3.70 [3.34; 4.77]	3.51 [3.12; 4.50]	4.10 [3.68; 5.01]	0.001
	p	0.306	0.059	0.201	
	Depressed	3.42 [3.07; 4.02]	4.03 [3.27; 4.88]	4.45 [3.94; 4.80]	< 0.001
	Not depressed	3.86 [3.41; 4.98]	3.63 [3.21; 4.80]	4.28 [3.57; 5.50]	< 0.001
	p	0,037	0,532	0,965	
Rio	Type D	0.76 [0.64; 0.87]	0.78 [0.51; 1.13]	0.56 [0.43; 0.71]	< 0.001
	Type not D	0.67 [0.61; 0.81]	0.65 [0.55; 1.06]	0.60 [0.47; 0.90]	0.031
	p	0.123	0.633	0.375	
	Depressed	0.71 [0.61; 0.87]	0.65 [0.51; 1.07]	0.58 [0.40; 0.91]	0.015
	Not depressed	0.71 [0.61; 0.84]	0.76 [0.58; 1.13]	0.58 [0.50; 0.72]	0.002
	p	0,879	0,289	0,579	
NNbc	Type D	4.63 [4.22; 5.71]	6.10 [5.17; 7.81]	6.55 [5.56; 7.57]	< 0.001
	Type not D	4.77 [3.85; 6.23]	5.60 [4.68; 6.86]	6.04 [5.15; 7.62]	< 0.001
	p	0.977	0,122	0.290	
	Depressed	4.43 [3.85; 5.17]	5.82 [4.68; 7.56]	6.31 [5.44; 7.11]	< 0.001
	Not depressed	5.06 [4.46; 6.23]	5.69 [4.90; 7.45]	6.76 [5.33; 7.88]	0.006
	p	0,022	0.687	0.441	

Note: *BMF – breathing mode frequency; iEMG – integrated electromyography; NNbc – number of R-R intervals in one respiratory cycle; PPG amplitude – systolic wave amplitude during photoplethysmography; RCD – respiratory cycle duration; RespRate – respiratory rate; Rio – ratio of inhalation time to exhalation time; SC – skin conductance; Temp. – temperature.*

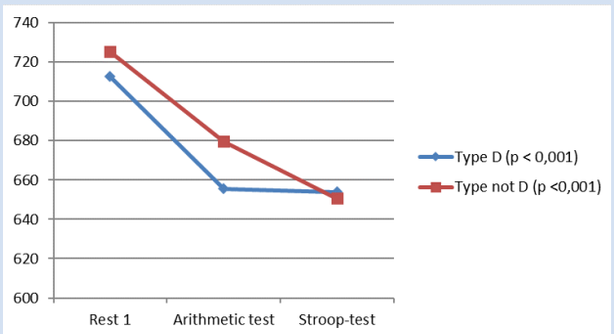


Figure 2. Dynamics of R-R intervals (ms) during mental stress tests in groups with/without type D personality

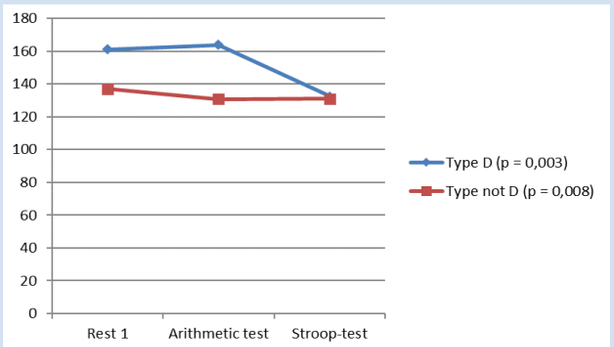


Figure 4. Comparison of IAPR values during mental stress tests in groups with/without type D personality

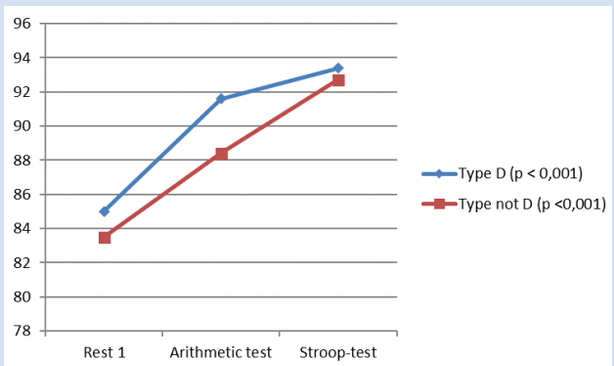


Figure 3. Dynamics of HR (beats/min) during mental stress tests in groups with/without type D personality

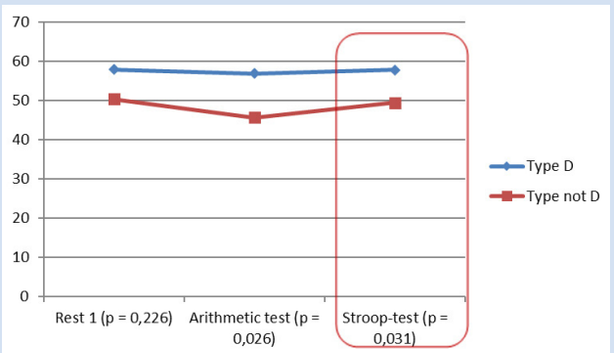


Figure 5. Dynamics of PPG amplitude during mental stress tests in groups with/without type D personality

Table 5. Dynamics of other functional indicators during mental stress tests in groups with/without type D personality and depression

	Personality type / Depression	Rest Session #1	Mental arithmetic test	Stroop-test	p
PPG amplitude	Type D	161.2 [99.1; 212.1]	163.8 [101.9; 280.2]	132.5 [97.1; 189.4]	0.003
	Type not D	136.9 [104.3;226.9]	130.7 [105.5; 178.2]	131.0 [110.4; 161.4]	0.008
	p	0,879	0.332	0.840	
	Depressed	169.2 [101.9; 218.4]	168.0 [109.5; 235.7]	142.5 [114.0; 197.0]	0.097
	Not depressed	129.2 [106.5; 226.9]	122.1 [99.9; 171.0]	123.4 [101.3; 155.6]	0.066
	p	0.770	0.147	0.225	
iEMG, mcV	Type D	12.7 [10.3; 18.3]	14.5 [10.6; 21.1]	14.3 [10.6; 19.1]	0.242
	Type not D	11.5 [8.6; 17.0]	11.9 [9.6; 16.6]	12.0 [9.3; 15.3]	0.256
	p	0.332	0.182	0.071	
	Depressed	12.2 [10.4; 16.5]	14.5 [10.6; 18.3]	13.5 [10.6; 17.9]	0.281
	Not depressed	12.5 [8.4; 17.3]	11.7 [9.7; 15.2]	12.7 [10.3; 15.9]	0.131
	p	0.511	0.194	0.716	
SC, mcS	Type D	6.0 [2.9; 8.7]	8.1 [5.3; 11.6]	9.3 [5.5; 14.4]	< 0.001
	Type not D	6.6 [4.2; 11.1]	8.5 [4.8; 13.8]	9.3 [5.7; 16.2]	< 0.001
	p	0.451	0.598	0.654	
	Depressed	6.9 [3.8; 8.9]	8.3 [5.3; 13.5]	10.8 [5.7; 15.9]	< 0.001
	Not depressed	5.5 [4.2; 10.9]	7.3 [4.8; 13.0]	8.2 [5.9; 14.0]	< 0.001
	p	0.628	0.691	0.463	
Temp, F	Type D	79.4 [76.1; 89.7]	79.4 [75.8; 89.5]	80.7 [75.1; 91.1]	0.320
	Type not D	79.0 [75.6; 88.6]	78.8 [75.0; 88.4]	80.8 [74.6; 89.2]	0.009
	p	0.506	0.500	0.794	
	Depressed	84.2 [76.6; 90.9]	83.9 [76.3; 90.4]	84.4 [76.2; 91.8]	0.094
	Not depressed	78.3 [75.7; 81.9]	77.7 [75.5; 86.6]	77.7 [75.0; 87.4]	0.207
	p	0,047	0,052	0,047	

Note: *iEMG – integrated electromyography; PPG amplitude – systolic wave amplitude during photoplethysmography; SC – skin conductance; Temp. – temperature.*

At the same time, there were differences in respiratory indices between the patient groups: initially, depressed individuals had higher RR and lower RCD than non-depressed subjects (p = 0.046 and 0.037, respectively), while non-D individuals had higher RR than their non-depressed counterparts during the mental arithmetic task (p = 0.035). The frequency of the respiratory mode was higher in individuals with de-pression during the Stroop test (p = 0.026), the NNbc index was initially higher in individuals without depression (p = 0.022), but during stress testing, reliable differences in this indicator ceased to be observed (Table 5).

Psychophysiological indices during mental stress tests associated with psychological factors

To identify psychophysiological parameters during mental stress that were independently associated with psychological factors, we used binary logistic regression. The model included all studied parameters in the stress sessions, as well as age and gender. The results of this analysis are presented in Table 6.

Notable differences in the binary logistic regression data for individual psychological factors were noted. An independent significant relationship with personality type D was observed only for the following indicators: heart rate (p = 0.022), Baevsky's SI index (p = 0.004), respiratory rate (p = 0.020), and IARP (p < 0.001) in the mental arithmetic test. The only indicator associated with the presence of depression was temperature in the Stroop test (p = 0.028).

Significant differences in psychophysiological indicators were noted with different severity of

Table 6. Results of binary logistic regression (forward LR method): association of psychophysiological indices during mental stress tests with the psychological factors

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
							Lower	Upper
Association of type D personality with psychophysiological indices during mental stress tests								
HR (MAT)	–0.084	0.037	5.246	1	0.022	0.919	0.855	0.988
SI (MAT)	–0.032	0.011	8.266	1	0.004	0.969	0.948	0.990
RespRate (MAT)	–0.203	0.087	5.413	1	0.020	0.816	0.687	0.968
IARP (MAT)	0.151	0.042	13.113	1	0.000	1.163	1.072	1.263
Constant	5.824	2.657	4.805	1	0.028	338.3		
Association of depression with psychophysiological indices during mental stress tests								
Temp (ST)	0.071	0.032	4.835	1	0.028	1.074	1.008	1.144
Constant	–5.698	2.686	4.502	1	0.034	0.003		
Association of GR_WSQ_1 with psychophysiological indices during mental stress tests								
PWPT (MAT)	–0.004	0.002	4.007	1	0.045	0.996	0.993	1.000
Temp (MAT)	0.081	0.037	4.757	1	0.029	1.084	1.008	1.166
RCD (ST)	–0.159	0.082	3.742	1	0.053	0.853	0.726	1.002
Constant	–4.403	3.014	2.133	1	0.144	0.012		
Association of GR_WSQ_2 with psychophysiological indices during mental stress tests								
RespRate (MAT)	0.153	0.064	5.667	1	0.017	1.166	1.027	1.323
PWPT (ST)	–0.005	0.003	3.705	1	0.054	0.995	0.990	1.000
LF/HF (ST)	–0.632	0.258	5.980	1	0.014	0.532	0.320	0.882
iEMG (ST)	0.019	0.015	1.618	1	0.203	1,.020	0.990	1.050
Constant	–0.757	1.263	0.359	1	0.549	0.469		
Association of GR_WSQ_5 with psychophysiological indices during mental stress tests								
RespRate (MAT)	0.131	0.059	4,.976	1	0.026	1.140	1.016	1.280
SC (MAT)	–0.080	0.040	3.937	1	0.047	0.923	0.853	0.999
Constant	–1.539	1.119	1.891	1	0.169	0.215		
Association of GR_WSQ_8 with psychophysiological indices during mental stress tests								
RRate (MAT)	0.154	0.061	6.306	1	0.012	1.167	1.034	1.316
Constant	–2.530	1.121	5.096	1	0.024	0.080		
Association of GR_A2 with psychophysiological indices during mental stress tests								
Age	0.271	0.125	4.725	1	0.030	1.311	1.027	1.674
Constant	–5.316	2.549	4.349	1	0.037	0.005		

Note: *CI – confidence interval; HR - heart rate; IARP – indicator of the adequacy of regulatory processes; iEMG – integrated electromyography; LF/HF – low-to-high frequency ratio; MAT – mental arithmetic test; PPG amplitude – systolic wave amplitude during photoplethysmography; PWPT – pulse wave propagation time; RCD – respiratory cycle duration; RespRate – respiratory rate; SC – skin conductance; SI – Baevsky`s strain index; ST – Stroop test; Temp. – temperature.*

coping strategies. When comparing with coping strategies according to the WCQ data, the following independent associations were revealed according to the binary logistic regression data. In individuals with a predominance of the "Confrontation" coping strategy, a significant association was noted with the following indicators: PWPT ($p = 0.045$) and Temp ($p = 0.029$) during the mental arithmetic test. For individuals with a predominance of the "Distancing" coping strategy, an association was noted with the RespRate ($p = 0.017$) indicators in the mental arithmetic test and LF/HF ($p = 0.014$) in the Stroop test. For individuals with a predominance of the "Taking responsibility" coping strategy, an association with the RespRate ($p = 0.026$) and SC ($p = 0.047$) indicators was noted in the mental arithmetic test. For individuals with a predominance of the "Positive revaluation" coping strategy, an association was found only with the RRate indicator in the mental arithmetic test ($p = 0.012$). When comparing the data of other coping strategies according to the WCQ, as well as according to the SCI questionnaire, no significant associations with psychophysiological indicators were found during stress tests.

Discussion

Received data

Thus, based on the obtained indicators, it is clear that representatives of personality type D had a greater severity of anxiety and depressive symptoms compared to individuals without personality type D, based on the data of the HADS scale, and patients with depression also tended to have personality type D, scoring higher on the negative affectivity scale.

This study also shows that different psychological factors have different effects on the dynamics of psychophysiological parameters during mental stress tests. All subjects showed markers of sympathetic activation during stress testing against the back-ground of moderate stressors according to the following parameters: increased heart rate and shortening of R-R intervals, increased NNBc against the background of expo-sure; as well as increased skin conductivity. In addition, the presence of both type D and depression predisposed to the choice of maladaptive coping strategies, however, the influence of personality type D in this regard was more significant and extended to a wider range of coping strategies. More pronounced independent associations of personality type D with psychophysiological parameters during mental stress tests were noted compared to depression.

Also, the severity of individual coping strategies influenced the reaction of psychophysiological parameters during stress tests.

History of the study of the issue

In previous studies, the hemodynamic reaction to stress factors was primarily studied in individuals with personality type D. Early studies on this issue showed that type D has an increased hemodynamic response to various stresses (taxing mental arithmetic task or cold pressor test) [38, 39]. However, in further studies using tests with moderate psychoemotional stress, on the contrary, the hemodynamic response to stress in type D turned out to be smoothed out [40–42]. Manifestations of such reduced stress reactivity in type D have been noted for different studied cohorts. For example, young female students have been shown to have a less pronounced SBP response to a mental test [42], and patients with CHF have been shown to have a lesser increase in HR in response to acute social stress [40]. Several hypotheses have been made about precisely these (smoothed) maladaptive hemodynamic responses to stress in type D [43]. On the one hand, conducting tests in laboratory conditions may not cause sufficient motivation in type D, which leads to a less pronounced hemodynamic response. On the other hand, difficulties in social interactions in type D led to greater problems in tests simulating such situations (for example, in public speaking). It is in such cases that it is possible to record increased hemodynamic stress reactivity [44], but not in the performance of individual tasks in laboratory conditions. However, when modeling social isolation, participants exhibited significant increases in cardiovascular and affective reactivity to the socially evaluative stressor [45]. It should also be taken into account that in stressful situations the body reacts not only with changes in hemodynamics, which is also evident in individuals with personality type D. This has been shown in patients with cardiovascular pathology. Thus, in arterial hypertension in type D, a more pronounced decrease in the vasodilator response under stress was noted [46]. In patients with coronary heart dis-ease in type D, the presence of endothelial dysfunction was revealed [47], and in acute coronary events – dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and higher daily secretion of cortisol [48]. In personality type D, more pronounced sympathetic activity is noted after public speaking, which reflects the presence of dysautonomia in them [49]. The data of the present study also confirm more pronounced sympathetic activation in individuals with personality type D according to the studied psychophysiological parameters.

The present study revealed a number of unexpected and contradictory results. First, although people with personality type D have increased sympathetic nervous system activity (e.g. elevated IARP) during stress, the Baevsky's stress index (SI) paradoxically decreases. It can be assumed that the phenomenon of a paradoxical decrease in SI during stress (against the background of a parallel increase in IARP and an in-crease in RR, typical of stress) can be explained by the difference in the formulas for calculating these indicators. SI is calculated using the formula AMo / (2X × Mo), and

IAPR is calculated using the formula AMo / Mo. Mo is the mode (in milliseconds) – the most frequently occurring value of RR intervals. AMo is the mode amplitude (in milli-seconds) – the proportion of cardio intervals corresponding to the mode value (these parameters reflect the influence of the central mechanisms of heart rate regulation: through neural (AMo) and humoral (Mo) channels). X is the difference between the duration of the longest and shortest R-R intervals (in milliseconds), this indicator is entirely related to respiratory fluctuations in vagal tone [50]. Thus, SI takes into account additional parameters that are not taken into account by IAPR (the influence of the peripheral link, the indicator of which is reflected in the denominator). And if SI decreases against the background of stress, then the denominator in the formula increases, i.e. the difference between the maximum and minimum R-R values in-creases. Perhaps this is explained by the fact that stress is acute, i.e. it acts quickly, and the heart rate increases quickly (and R-R, accordingly, decreases) – and the difference between the duration of the largest and smallest R-R intervals – also, accordingly, manifests itself quickly and is pronounced. This phenomenon occurs during the stress test, which lasts a maximum of 3 minutes. Perhaps, in situations of chronic stress load, including that caused by disease, such rapid changes in heart rate do not occur (since the stress load is constant, and does not appear quickly and over short time intervals). Consequently, in this case, a persistent increase in SI is determined primarily by the values of Mo and AMo, i.e. parameters that reflect the central mechanisms of regulation of the heart rhythm.

The decrease in respiratory rate under stress in individuals with personality type D also requires possible explanations. Personality type D carriers, in accordance with the characteristics of this personality type, are more susceptible to chronic stress, and they also have an increased incidence of depression. With chronic stress, as with depression, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis develops (the process is triggered by the amygdala, which transmits a signal to the hypothalamus, where the production of corticotropin-releasing factor is triggered, and, as a result, the release of cortisol and adrenaline by the adrenal glands), which contributes to the development of a state of persistent sympathicotonia. With prolonged exposure to a stressful situation, depletion of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and a decrease in the sensitivity of cortisol receptors in the brain occur [51]. Next, a compensatory increase in the tone of the parasympathetic nervous system probably occurs, and its predominance develops, so reactions to stress may be not sympathicotonic, but parasympathicotonic in nature (such as, for example, compensatory vagal modulation). Apparently, a similar mechanism is responsible for smoothed hemodynamic reactions to stress in individuals with personality type D.

Until now, stress reactivity of individual psychophysiological parameters has been studied not in personality type D, but in other cohorts. in personality type D has been poorly studied. To date, these parameters have been studied in other cohorts of healthy individuals and patients [52–54]. For example, assessing skin conductivity during a mental stress test has been proposed to predict the future development of depression [52]. When continuously performing a task of varying complexity, it has been pro-posed to use the skin conductivity index to assess the level of psychoemotional stress [54].

The study of EMG parameters during stress expands the possibilities for assessing maladaptive reactions. For example, facial muscle activity can be assessed to identify differences in self-esteem during stress [55]. EMG registration allows one to assess the effect of breathing exercises during the Stroop test [56]. Finally, EMG can be used for biofeedback training as part of a rehabilitation program for psychosomatic problems [57]. Accordingly, a com-prehensive assessment of several physiological parameters during stress can expand the possibilities for studying stress reactivity. One example of such an approach was the development of a stress resistance index based on changes in a number of indica-tors, including EMG, heart rate, respiratory rate, temperature, and skin conductivity. As in our case, the authors of this study used a biofeedback device, which emphasizes the potential of this approach [25, 26].

Rationale and novelty of the study

As the results of this study showed, the presence of personality type D can be ac-companied by deviations in other psychological parameters – with the presence of anxiety and depression, the predominance of maladaptive coping strategies. As shown earlier, these psychological characteristics themselves can affect stress reactivity indicators. For example, the use of reappraisal coping strategies has been associated with weakened cardiovascular responses to stress [11]. Previous chronic stress exposure and the use of maladaptive coping strategies have been shown to have a negative impact on cardiovascular reactivity. At the same time, the use of adaptive coping styles can mitigate these effects and improve cardiovascular reactivity [13]. Patients with depressive symptoms immediately after myocardial infarction have a smoothed diurnal serum cortisol profile. This is especially pronounced in patients with longer-term symptoms [8]. Interesting data were obtained when examining the links between cardiovascular reactivity to social stress and manifestations of psychological distress in patients after acute coronary syndrome. Multiple linear regression analysis showed an association between type D personality and lower heart rate during social stress

test periods. Depressive symptoms were associated with higher systolic blood pressure during baseline and test [9]. Similar differences in stress reactivity between individuals with type D and depression were noted in our study.

This study is a pilot one in this direction. The problem of optimal influences for correcting maladaptive reactions to stress in personality type D is far from being resolved [58, 59]. In our opinion, one of the promising areas is to increase stress resistance in such individuals. In our opinion, one of the promising areas is to increase stress resistance in such individuals. It has recently been shown that individuals who reported a greater tendency toward religious and spiritual coping demonstrated significantly lower SBP, DBP, and SBP responses to acute mental stress [60]. However, such a method of reducing stress reactivity cannot, of course, be widely used. Interestingly, visualization ability predicted lower perceived stress intensity and perceived physiological arousal intensity, suggesting that greater visualization ability may help people perceive stress responses as more conducive to performance and thus be an effective stress coping strategy [61]. Behavioral intervention programs for this purpose deserve attention, but they are difficult to include in everyday clinical practice. It is quite possible that devices using biofeedback will be more convenient in such programs. The data of this study allow us to take the first step in developing biofeedback methods in stress-limiting therapy for individuals with personality type D. The next stage of research requires an assessment of the response of psychophysiological parameters to various biofeedback options. Ultimately, it will be necessary to evaluate biofeedback training programs to increase stress resistance in individuals with personality type D. In particular, relaxation training of various modalities using biofeedback technologies looks promising. The limitations of the study should be taken into account when analyzing its results. First of all, the study included a limited number of subjects, which could affect the significance of the data. In addition, young individuals without the diseases were examined, so the results obtained cannot be used in other cohorts (older age, presence of cardio-vascular pathology). Also, in this study, personality type D was studied as a dichotomous indicator, which could affect the significance of the associations obtained (as was shown earlier in the analysis of the prognostic value of type D [62]). We recognize the limitations of the personality type D construct we used, but in the design, we used with the assessment of many additional indicators, this approach appears optimal.

Conclusion

There is a high prevalence of personality type D and depression among the examined cohort of young healthy individuals. The presence of personality type D (to a greater extent), like the presence of depression, predisposes to the choice of maladaptive coping strategies in the examined cohort. In addition, representatives of personality type D have higher activation rates of the sympathoadrenal system against the background of stress exposure relative to the rest of the population of young healthy individuals. That was shown by the intergroup differences in IAPR (which is a calculated index related to heart rate variability indices, reflecting the degree of sympathetic influence on heart rhythm in relation to the leading function of the sinus node) which demonstrated significantly greater increase when performing the mental arithmetic test ($p = 0,026$) and the Stroop test ($p = 0,031$) in individuals with personality type D. Various psychological factors have different effects on the dynamics of psychophysiological indicators in mental stress tests, which must be additionally taken into account when developing stress-limiting effects. The possibility of using a set of psychophysiological parameters in biofeedback programs for individuals with personality type D requires further study.

Conflict of interest

A.N. Sumin is the scientific editor of the journal “Complex Issues of Cardiovascular Diseases”. N.N. Zagorskaya declares no conflict of interest. A.V. Shcheglova declares no conflict of interest. I.Y. Prokashko declares no conflict of interest.

Financing

The study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government`s decree No. 1144-r on May 11, 2022.

Author Information Form

Sumin Alexey N., PhD, MD, Head of Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 000-002-0963-4793

Zagorskaya Natalia N., Junior Researcher of Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-3218-3590

Shcheglova Anna V., PhD, MD, Senior Researcher of Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Prokashko Ingrid Y., PhD, MD, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 000-001-6717-6818

Author Contribution Statement

SAN – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZNN – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PIYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Belialov F.I., Sumin A.N., Garganeeva N.P., at al. Mental disorders and cardiovascular diseases: guidelines of the baikal psychosomatic association and the siberian psychosomatic association. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024; 13, (3S), 222-253. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253

2. O’ Riordan, A., Howard, S., & Gallagher, S. Blunted cardiovascular reactivity to psychological stress and prospective health: a systematic review. Health psychology review, 2023; 17(1), 121–147. https://doi.org/10.1080/17437199.2022.2068639

3. Allen M. T. Integrative commentary: implications of blunted reactivity. International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology, 2013; 90(2), 95–98. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.07.012

4. Bibbey, A., Carroll, D., Ginty, A. T., & Phillips, A. C. Cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress under conditions of high versus low social evaluative threat: associations with the type D personality construct. Psychosomatic medicine, 2015; 77(5), 599–608. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000194

5. Yuenyongchaiwat, K., Baker, I. S., & Sheffield, D. Symptoms of anxiety and depression are related to cardiovascular responses to active, but not passive, coping tasks. Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999), 2017; 39(2), 110–117. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1935

6. Bourassa, K. J., & Sbarra, D. A. Cardiovascular reactivity, stress, and personal emotional salience: Choose your tasks carefully. Psychophysiology,2022; 59(8), e14037. https://doi.org/10.1111/psyp.14037

7. Parra-Gaete, C., & Hermosa-Bosano, C. A pilot exploration of the relationships between optimism, affect, and car-diovascular reactivity. Frontiers in psychology, 2023; 14, 1233900. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1233900

8. Wilkowska, A., Rynkiewicz, A., Wdowczyk, J., & Landowski, J. Morning and afternoon serum cortisol level in patients with post-myocardial infarction depression. Cardiology journal, 2019; 26(5), 550–554. https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0123.

9. Gecaite, J., Burkauskas, J., Brozaitiene, J., & Mickuviene, N. Cardiovascular Reactivity to Acute Mental Stress: the importance of type D personality, trait anxiety, and depression symptoms in patients after acute coronary syndromes. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention, 2019; 39(6), E12–E18. https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000457

10. Costache, A., Riza, A. L., Ioana, M., Glavan, D. G., Dinca, M. E., Vladu, I. M., Popescu, M., & Udristoiu, I. Circulating Cortisol in a Cohort of Depressive Patients. Current health sciences journal, 2020; 46(1), 11–15. https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.01.02.

11. Lee, Y. S., Suchday, S., & Wylie-Rosett, J. Perceived social support, coping styles, and Chinese immigrants’ cardiovascular responses to stress. International journal of behavioral medicine, 2012; 19(2), 174–185. https://doi.org/10.1007/s12529-011-9156-7

12. Schwerdtfeger, A. R., & Rathner, E. M. The ecological validity of the autonomic-subjective response dissociation in repressive coping. Anxiety, stress, and coping, 2016; 29(3), 241–258. https://doi.org/10.1080/10615806.2015.1048237.

13. Cavanagh, L., & Obasi, E. M. The Moderating Role of Coping Style on Chronic Stress Exposure and Cardiovascular Reactivity Among African American Emerging Adults. Prevention science: the official journal of the Society for Prevention Re-search, 2021; 22(3), 357–366. https://doi.org/10.1007/s11121-020-01141-3.

14. Günther, V., Strukova, M., Pecher, J., Webelhorst, C., Engelmann, S., Kersting, A., Hoffmann, K. T., Egloff, B., Okon-Singer, H., Lobsien, D., & Suslow, T. Cognitive Avoidance Is Associated with Decreased Brain Responsiveness to Threat Distractors under High Perceptual Load. Brain sciences, 2023; 13(4), 618. https://doi.org/10.3390/brainsci13040618.

15. Exner, A., Kampa, M., Finke, J. B., Stalder, T., Klapperich, H., Hassenzahl, M., Kleinke, K., & Klucken, T. Repressive and vigilant coping styles in stress and relaxation: evidence for physiological and subjective differences at baseline, but not for dif-ferential stress or relaxation responses. Frontiers in psychology, 2023; 14, 1196481. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1196481.

16. Allen, S. F., Wetherell, M. A., & Smith, M. A. An experimental investigation into cardiovascular, haemodynamic and salivary alpha amylase reactivity to acute stress in Type D individuals. Stress (Amsterdam, Netherlands), 2019; 22(4), 428–435. https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1583741.

17. Bahari, A., Hasani, J., & Mashhadi Akbar Boojar, M. (2021). Childhood trauma and type D personality: The endocrine and cardiovascular effects on stress reactivity. Journal of health psychology, 26(14), 2861–2875. https://doi.org/10.1177/1359105320934181.

18. Denollet J. DS14: standard assessment of negative

affectivity, social inhibition, and Type D personality. Psychosomatic medicine, 2005; 67(1), 89–97. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.

19. Yetişir, A., Sariyildiz, A., Coskun Benlidayi, I., & Özbek, S. Type D personality and social inhibition: drivers of car-diovascular risk and reduced physical activity in psoriatic arthritis. Clinical rheumatology, 2025; 44(3), 1163–1171. https://doi.org/10.1007/s10067-025-07312-3.

20. Lodder, P., Wicherts, J. M., Antens, M., Albus, C., Bessonov, I. S., Condén, E., Dulfer, K., Gostoli, S., Grande, G., Hedberg, P., Herrmann-Lingen, C., Jaarsma, T., Koo, M., Lin, P., Lin, T. K., Meyer, T., Pushkarev, G., Rafanelli, C., Raykh, O. I., Schaan de Quadros, A., … Kupper, N. Type D Personality as a Risk Factor for Adverse Outcome in Patients With Cardiovascular Disease: An Individual Patient-Data Meta-analysis. Psychosomatic medicine, 2023; 85(2), 188–202. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001164.

21. Sumin, A. N., & Shcheglova, A. V. Pathogenetic Mechanisms Underlying Major Adverse Cardiac Events in Personality Type D Patients after Percutaneous Coronary Intervention: The Roles of Cognitive Appraisal and Coping Strategies. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2023; 13(21), 3374. https://doi.org/10.3390/diagnostics13213374.

22. Sánchez-Díaz, M., Montero-Vílchez, T., Quiñones-Vico, M. I., Sierra-Sánchez, Á., Ubago-Rodríguez, A., Sanabria-de la Torre, R., Molina-Leyva, A., & Arias-Santiago, S. Type D Personality as a Marker of Poorer Quality of Life and Mood Status Dis-turbances in Patients with Skin Diseases: A Systematic Review. Acta dermato-venereologica, 2023; 103, adv00846. https://doi.org/10.2340/actadv.v103.2741.

23. Pedersen, S. S., Johansen, J. B., Nielsen, J. C., Larroude, C. E., Riahi, S., Melchior, T. M., Vinther, M., Skovbakke, S. J., & Skov, O. (2025). Anxiety and depression in patients with an implantable cardioverter defibrillator: Do personality and ICD expectations play a role?. General hospital psychiatry, 94, 145–149. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2025.03.002.

24. Whitehead, D. L., Perkins-Porras, L., Strike, P. C., Magid, K., & Steptoe, A. Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with type-D personality. Journal of psychosomatic research, 2007; 62(4), 419–425. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.11.005.

25. Diaz-Ramos, R. E., Gomez-Cravioto, D. A., Trejo, L. A., López, C. F., & Medina-Pérez, M. A. Towards a Resilience to Stress Index Based on Physiological Response: A Machine Learning Approach. Sensors (Basel, Switzerland), 2021; 21(24), 8293. https://doi.org/10.3390/s21248293.

26. Figueroa, C., Ayala, A., Trejo, L. A., Ramos, B., Briz, C. L., Noriega, I., & Chávez, A. Measuring the Effectiveness of a Multicomponent Program to Manage Academic Stress through a Resilience to Stress Index. Sensors (Basel, Switzerland), 2023; 23(5), 2650. https://doi.org/10.3390/s23052650.

27. Pushkarev, G.; Kuznetsov, V.; Yaroslavskaya, E.I.; Bessonov, A.C. Reliability and validity of Russian version of DS14 score for Ischemic Heart Disease patients. Russ. J. Cardiol. 2016; 21(6), 50–54. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-50-54.

28. Andrjushhenko A.V., Drobizhev M.Ju., Dobrovol'skij A.V. Comparative evaluation of the scales CES-D, BDI and HADS (D) in the diagnosis of depression in general medicine, Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova. 2003; 5, 11–18.

29. Wasserman, L.I.; Iovlev, B.V.; Isaeva, E.R.; Trifonova, E.A.; SHCHelkova, O.Y.; Novozhilova, M.Y.; Vuks, A.Y.A. Technique for Psychol. Diagnostics of Ways to Cope with Stressful and Problematic Situations for a Person; NIPNI V.M. Bekhtereva: St. Petersburg, Russia; 2008 (In Russ).

30. Dukhnovsky, S.V. Diagnostics of Interpersonal Relationships; Rech: St. Petersburg, Russia; 2010 (In Russ).

31. Sumin, A. N., Prokashko, I. Y., & Shcheglova, A. V. Evaluation of Coping Strategies among Students with Type D Personality. International journal of environmental research and public health, 2022; 19(8), 4918. https://doi.org/10.3390/ijerph19084918.

32. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Circulation, 93(5), 1043–1065.

33. Gerritsen, R. J. S., & Band, G. P. H. (2018). Breath of Life: The Respiratory Vagal Stimulation Model of Contemplative Activity. Frontiers in human neuroscience, 12, 397. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00397

34. Park, J., Seok, H. S., Kim, S. S., & Shin, H. (2022). Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review. Frontiers in physiology, 12, 808451. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.808451

35. Pluess, M., Conrad, A., & Wilhelm, F. H. (2009). Muscle tension in generalized anxiety disorder: a critical review of the literature. Journal of anxiety disorders, 23(1), 1–11. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.03.016

36. Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., roth, W. T., Dawson, M. E., Filion, D. L., & Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. Psychophysiology, 49(8), 1017–1034. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x

37. Vinkers, C. H., Penning, R., Hellhammer, J., Verster, J. C., Klaessens, J. H., Olivier, B., & Kalkman, C. J. (2013). The effect of stress on core and peripheral body temperature in humans. Stress (Amsterdam, Netherlands), 16(5), 520–530. https://doi.org/10.3109/10253890.2013.807243.

38. Williams, L., O'Carroll, R. E., & O'Connor, R. C. Type D personality and cardiac output in response to stress. Psy-chology & health, 2009; 24(5), 489–500. https://doi.org/10.1080/08870440701885616.

39. Kupper, N., Pelle, A., & Denollet, J. Association of Type D personality with the autonomic and hemodynamic response to the cold pressor test. Psychophysiology, 2013; 50(12), 1194–1201. https://doi.org/10.1111/psyp.12133.

40. Kupper, N., Denollet, J., Widdershoven, J., & Kop, W. J. Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients. International journal of psychophysiology: official journal of the Interna-tional Organization of Psychophysiology, 2013; 90(1), 44–49. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.01.011.

41. Kelly-Hughes, D. H., Wetherell, M. A., & Smith, M. A. Type D personality and cardiovascular reactivity to an ecologically valid multitasking stressor. Psychology & health, 2014; 29(10), 1156–1175. https://doi.org/10.1080/08870446.2014.915970.

42. O'Riordan, A., Howard, S., Keogh, T. M., & Gallagher, S. Type D personality is associated with lower cardiovascular reactivity to stress in women. Psychology & health, 2023; 38(11), 1515–1535. https://doi.org/10.1080/08870446.2021.2025239.

43. O'Riordan, A., Gallagher, S., & Howard, S. Type D personality and cardiovascular reactivity to acute psychological stress: A systematic review and meta-analysis. Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 2023; 42(9), 628–641. https://doi.org/10.1037/hea0001328.

44. Riordan, A. O., Howard, S., & Gallagher, S. Social Context and Sex Moderate the Association Between Type D Per-sonality and Cardiovascular Reactivity. Applied psychophysiology and biofeedback, 2019; 44(4), 321–330. https://doi.org/10.1007/s10484-019-09447-x.

45. Williamson, T. J., Thomas, K. S., Eisenberger, N. I., & Stanton, A. L. Effects of Social Exclusion on Cardiovascular and Af-fective Reactivity to a Socially Evaluative Stressor. International journal of behavioral medicine, 2018; 25(4), 410–420. https://doi.org/10.1007/s12529-018-9720-5

46. Sumin, A.N., Sumina, L.Y., Krasilova, T.A., Barbarash,

N.A. Endothelial stress response in hypertensive patients with type D personality. Arterial'naya Gipertenziya, 2011; 17(5), 467-473. https://doi.org/ 10.18705/1607-419X-2011-17-5-467-473

47. Denollet, J., van Felius, R. A., Lodder, P., Mommersteeg, P. M., Goovaerts, I., Possemiers, N., Vanhees, L., Beckers, P., Pattyn, N., & Van Craenenbroeck, E. M. Predictive value of Type D personality for impaired endothelial function in patients with coronary artery disease. International journal of cardiology, 2018; 259, 205–210. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.064.

48. Molloy, G. J., Perkins-Porras, L., Strike, P. C., & Steptoe, A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. Psychosomatic medicine, 2008; 70(8), 863–868. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181842e0c.

49. Koutnik, A. P., Sanchez-Gonzalez, M. A., May, R. W., Hughes, R. M., & Fincham, F. D. Impact of psychological distress on cardiovagal reactivation after a speech task. Journal of human hypertension, 2014; 28(6), 399–401. https://doi.org/10.1038/jhh.2013.127.

50. Blinova, N. G., Igisheva, L. N., Litvinova, N.A. & Fedorov, A.I. (2000). Practicum on psychophysiological diagnostics, Moskva: Vlados. 128p.

51. Dubinina E.E., Shedrina L.V, & Mazo G.E. The Basic Biochemical Aspects of the Pathogenesis of Depresion. Part 1. Uspekhi fiziologicheskih nauk, 2018; 49(1), 28-49.

52. Kim, A. Y., Jang, E. H., Choi, K. W., Jeon, H. J., Byun, S., Sim, J. Y., Choi, J. H., & Yu, H. Y. Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. PloS one, 2019; 14(4), e0213140. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213140.

53. Thurner, C., Horing, B., Zipfel, S., Stengel, A., & Mazurak, N. Autonomic changes as reaction to experimental social stress in an inpatient psychosomatic cohort. Frontiers in psychiatry, 2022; 13, 817778. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.817778.

54. Kriklenko, E. A., Kovaleva, A. V., & Likhomanova, E. N. An Individualized Approach to Skin Conductance Assessment during Execution of Tasks of Different Complexities. Bulletin of experimental biology and medicine, 2024; 176(3), 310–314. https://doi.org/10.1007/s10517-024-06014-1.

55. Kroll, S. L., Mayo, L. M., Asratian, A., Yngve, A., Perini, I., & Heilig, M. Negative self-evaluation induced by acute stress indexed using facial EMG. Psychoneuroendocrinology, 2021; 133, 105402. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105402.

56. Liang, W. M., Xiao, J., Ren, F. F., Chen, Z. S., Li, C. R., Bai, Z. M., & Rukšenas, O. (2023). Acute effect of breathing exercises on muscle tension and executive function under psychological stress. Frontiers in psychology, 2023; 14, 1155134. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1155134.

57. Sadora, J., Vilsmark, E., Bashara, A., Burton, D., Paschali, M., Pester, B., Curiel, M., Edwards, R., & Lazaridou, A. Electromyography-biofeedback for chronic low back pain: A qualitative cohort study. Complementary therapies in medicine, 2023; 73, 102922. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.102922.

58. Cao, X., Wong, E. M., Chow Choi, K., Cheng, L., & Ying Chair, S. Interventions for Cardiovascular Patients with Type D Personality: A Systematic Review. Worldviews on evidence-based nursing, 2016; 13(4), 314–323. https://doi.org/10.1111/wvn.12153.

59. Lee, S. J., Koh, S., Kim, B. O., Kim, B., & Kim, C. Effect of Type D Personality on Short-Term Cardiac Rehabilitation in Patients With Coronary Artery Disease. Annals of rehabilitation medicine, 2018; 42(5), 748–757. https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.5.748.

60. O'Riordan, A., Costello, A. M., & Hill, T. D. Religious and Spiritual Coping Mediates the Association between Trait Extra-version and Cardiovascular Reactivity to Acute Psychological Stress. Journal of religion and health, 2025; 10.1007/s10943-025-02392-6. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10943-025-02392-6

61. Beevor, H. J., Ginty, A. T., Veldhuijzen van Zanten, J. J. C. S., & Williams, S. E. Mastery imagery ability moderates the relationship between heart rate reactivity to acute psychological stress and perceptions of stress and physiological arous-al. Psychophysiology, 2024; 61(4), e14486. https://doi.org/10.1111/psyp.14486

62. Lodder, P., Kupper, N., Antens, M., & Wicherts, J. M. A systematic review comparing two popular methods to assess a Type D personality effect. General hospital psychiatry, 2021; 71, 62–75. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2021.04.002. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2021.04.002.

63. Sumin A.N., Shcheglova A.V. Association of personality type D and depression level with coping strategies in patients with chronic coronary syndrome. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2024;30(3):304-317. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2305.

Для цитирования: *Сумин А.Н., Загорская Н.Н., Щеглова А.В., Прокашко И.Ю. Психофизиологическая реактивность в условиях эмоционального стресса у здоровых лиц: влияние типа личности Д, уровня депрессии и стратегий совладания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 177-192. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-177-192*

To cite: *Sumin A.N., Zagorskaya N.N., Shcheglova A.V., Prokashko I.Y. Psychophysiological reactivity to mental stress in healthy individuals: the influence of personality type D, depression level and coping strategies. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 177-192. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-177-192*

УДК 612.821:615.8
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-193-203

ОСОБЕННОСТИ ТОПОГРАФИИ МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МНОГОЗАДАЧНОГО КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

И.В. Тарасова, Д.С. Куприянова, И.Н. Кухарева, А.С. Соснина, О.А. Трубникова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Впервые продемонстрировано, что проведение многозадачного когнитивного тренинга у пациентов после КШ способствует снижению плотности источников тока низкочастотной активности во фронтотемпоральных и медиобазальных отделах мозга, которые отвечают за кодирование памяти и регуляцию общего тонуса.

Цель	Изучить особенности топографии мозговой активности, оцененной с помощью метода standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) при применении многозадачного когнитивного тренинга после проведения коронарного шунтирования (КШ).
Материалы и методы	В проспективное исследование были включены 100 пациентов, поступившие в стационар для проведения КШ, в возрасте от 45 до 75 лет. Пациенты в произвольном порядке (методом конвертов) были разделены на две группы: многозадачного когнитивного тренинга (МКТ) (n = 50) и сравнения, без проведения тренинга (n = 50). Протокол МКТ включал постуральную задачу, выполняемую одновременно с когнитивными задачами на умственный счет, вербальную беглость и необычного использования обычного предмета. Курс МКТ проводился ежедневно, начиная с 3–4-го дня после КШ, в течение 5–7 дней. Метод локализации источников – standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) применялся для оценки топографии изменений электрической активности мозга.
Результаты	Установлено, что после применения МКТ в раннем послеоперационном периоде КШ наблюдалось уменьшение плотности источников тока на частоте 3–5 и 5–7 Гц по сравнению с предоперационными показателями во фронто-темпоральных регионах коры мозга ($t > 3,43$; $p < 0,003$ и $t > 3,53$; $p < 0,007$). Межгрупповые различия наблюдались в медиобазальных регионах мозга, пациенты после МКТ имели более низкую плотность источников активности в диапазоне 3–5 Гц по сравнению с группой без тренинга ($t > –3.48$; $p < 0,04$).
Заключение	Проведение МКТ способствовало снижению низкочастотной активности у пациентов после КШ. Топографические особенности были связаны с передневисочными и медиобазальными отделами мозга, которые отвечают за кодирование памяти и регуляцию общего тонуса. Результаты настоящего исследования подчёркивают важность изучения нейронных механизмов, лежащих в основе эффективности многозадачных вмешательств в когнитивной реабилитации. Полученные данные могут быть полезны при разработке и проведении дальнейших исследований, направленных на улучшение программ когнитивной реабилитации.

Ключевые слова ПОКД • Когнитивный тренинг • Активность мозга • SLORETA • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *29.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *15.11.2025;* ***принята к печати:*** *09.12.2025*

Для корреспонденции: *Ирина Валерьевна Тарасова, taraiv@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Irina V. Tarasova, taraiv@kemcardio.ru; address: 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

THE TOPOLOGICAL FEATURES OF THE BRAIN ACTIVITY DURING MULTITASK COGNITIVE TRAINING IN THE POSTOPERATIVE PERIOD CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

I.V. Tarasova, D.S. Kupriyanova, I.N. Kukhareva, A.S. Sosnina, O.A. Trubnikova, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• It has been demonstrated for the first time that multitasking cognitive training reduced the density of low-frequency current sources in the frontal and temporal regions of the brain involved in encoding memories and regulating general brain activity in patients after coronary artery bypass surgery.

Aim	To study the topological features of brain activity assessed using the standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) method in patients with multitasking cognitive training after coronary artery bypass grafting (CABG).
Methods	A prospective study enrolled 100 patients admitted to the hospital for CABG, aged 45 to 75 years. All the patients were randomly assigned to a group with multitask cognitive training (MCT) or a comparison group without training (n = 50). The MCT protocol included a postural task performed simultaneously with cognitive tasks involving mental arithmetic, verbal fluency, and the unusual use of a common object. The MCT course was conducted daily, starting 3–4 days after CABG, and lasted 5–7 days. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) was used to localize current density sources to assess the topography of changes in brain electrical activity.
Results	It was found that there was a decrease in the frontotemporal density of current sources at frequencies of 3–5 and 5–7 Hz after MCT during the early postoperative period CABG, compared to preoperative values ($t > 3.43$; $p < 0.003$ and $t > 3.53$; $p < 0.007$). Between-group differences were observed in the mediobasal regions of the brain; patients after MCT had a lower density of activity sources in the 3–5 Hz range compared to the group without training ($t > –3.48$; $p < 0.04$).
Conclusion	The MCT helped to reduce low-frequency activity in patients after coronary artery bypass grafting (CABG). Topographic features were associated with the frontotemporal and medial basal regions of the brain, which are involved in memory encoding and regulating general brain activity. These findings emphasize the significance of investigating neural mechanisms underlying the effectiveness of multitasking interventions in cognitive rehabilitation. The data obtained can be utilized to develop and conduct future research aimed at enhancing cognitive rehabilitation programs.

Keywords POCD • Cognitive training • Brain activity • SLORETA • Coronary surgery

Received: *29.10.2025;* ***received in revised form:*** *15.11.2025;* ***accepted:*** *09.12.2025*

Список сокращений

LORETA – low resolution brain electromagnetic tomography (электромагнитная томография мозга низкого разрешения)
MNI – Montreal Neurological Institute (Монреальский институт неврологии)
MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной оценки)
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
КШ – коронарное шунтирование
МКТ – многозадачный когнитивный тренинг
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭЭГ – электроэнцефалография

Введение

В настоящее время активно развивается сфера исследований, которая направлена на изучение нейрофизиологических процессов, связанных с восстановлением нарушенных когнитивных функций [1, 2]. Одним широко применяемых методов

исследования функционирования мозга в норме и при различных патологиях является электроэнцефалография (ЭЭГ). ЭЭГ позволяет регистрировать биоэлектрическую активность мозга в различные моменты времени и при различных функциональных состояниях пациента, таких как спокойное бодрствование, выполнение нагрузочных проб, сон, до и после медицинских вмешательств [3].

Метод локализации источников или электромагнитная томография мозга низкого разрешения (low resolution brain electromagnetic tomography – LORETA) [4] позволяет оценивать электрическую активность в глубинных структурах головного мозга на основе регистрации с электродов на поверхности скальпа. Данный метод основан на предположении, что соседние нейроны активируются одновременно и синхронно, что позволяет решить «обратную задачу», то есть локализовать электрическую нейронную активность на основе экстракраниальных измерений [5].

В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что LORETA анализ может быть полезным для выявления специфических паттернов активности мозга, характерных для различных когнитивных процессов и развития неврологических заболеваний [6, 7]. Однако нейрофизиологические исследования, направленные на изучение процесса восстановления нарушенных когнитивных функций, особенно с использованием метода LORETA, ограниченны и их результаты противоречивы.

Поскольку проведение кардиохирургических вмешательств может осложниться развитием осложнений, таких как делирий или послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [8], вопрос о способах и подходах к модификации когнитивного статуса у этой категории пациентов является предметом активного обсуждения. В некоторых исследованиях указывается, что многозадачный когнитивный тренинг (МКТ) может снизить риск развития делирия и улучшить состояние когнитивных функций в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [9, 10]. При этом необходимо отслеживать функциональные изменения в мозге на различных этапах восстановительного процесса. Применение ЭЭГ высокого разрешения в комплексе с LORETA анализом дает возможность более точно локализовать источники электрической активности в мозговой ткани, стимулируемые когнитивным тренингом.

Принимая во внимание вышесказанное, целью настоящего исследования явилось изучение особенности топографии мозговой активности, оцененной с помощью метода standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) при применении многозадачного когнитивного тренинга (МКТ) после проведения коронарного шунтирования (КШ).

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании приняли участие пациенты, которые соответствовали критериям включения и исключения и были госпитализированы для проведения плановой операции КШ. Протокол проспективного рандомизированного исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения (№ 11/1 от 22.11.2021). Исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (приказ Министерства здравоохранения РФ № 200н от 01.04.2016) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Перед тем как пациенты были включены в исследование, они прошли прескрининг согласно Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) и опроснику депрессии Бека (BDIII). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

Критериями включения в исследования явились: мужской пол, возраст 45–75 лет, плановое коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), наличие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) на 2–3-и сутки после операции, добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: хроническая обструктивная болезнь легких, онкопатология, воспалительные заболевания и травмы головного мозга в анамнезе, эпизоды нарушений мозгового кровообращения, наличие алкогольной или наркотической зависимости, показатель Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) ≤ 18 баллов, сочетание ишемической болезни сердца и пороков клапанов сердца, повторное или сочетанное КШ, гибридное вмешательство, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, показатель шкалы депрессии Бека II (BDIII) ≥16 баллов, отказ от участия в исследовании.

Пациенты в произвольном порядке (методом конвертов) были разделены на две группы: МКТ (n = 50) и сравнения, без проведения тренинга (n = 50). Группы были сопоставимы по основным клиникоанамнестическим показателям (табл. 1).

В рамках подготовки к хирургическому вмешательству всем пациентам был проведён комплекс стандартных клинических исследований, а также неврологический осмотр. Была назначена терапия, соответствовавшая актуальным национальным и европейским протоколам ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией. Коронарное шунтирование было выполнено согласно стандартным протоколам анестезии и ИК с нормотермией.

Психометрическое тестирование

Расширенное психометрическое тестирование с помощью программноаппаратного комплекса «Status PF» (свидетельство № 2001610233 Роспатента от 05.03.2001) оценивало функции внимания, исполнительного контроля и психомоторной скорости, а также кратковременной памяти до операции, на 2–3 и 11–12-е сутки после операции. Для диагностики ПОКД на 2–3 сутки после КШ, а также после завершения когнитивного тренинга на 11–12-й день или перед выпиской пациентов группы без тренинга, использовался ранее установленный критерий 20%-го снижения в 20% тестов из всей тестовой батареи (всего тестов – 12). Индивидуальный анализ относительных изменений когнитивных показателей проводился с применением следующей формулы:

((исходное значение – послеоперационное значение показателя) / исходное значение) × 100% [11].

Многозадачный когнитивный тренинг

Курс реабилитации начинался через 3–4 дня после операции КШ, количество ежедневных занятий варьировалось в зависимости от срока пребывания пациента в стационаре. Среднее количество тренировок составило 6,2. Сеансы МКТ проводил квалифицированный специалист, который давал пациентам инструкции по тренировочным заданиям перед началом сеанса. Тренировочная сессия продолжительностью 15–20 минут включала выполнение двойных заданий, предполагающих одновременное выполнение одной моторной и одной из трех когнитивной задачи, последовательно сменяемых в течение сеанса МКТ. Подробное описание данного метода было представлено ранее [12].

ЭЭГ исследование и sLORETA анализ

Монополярная ЭЭГ регистрировалась в состоянии покоя в положении сидя с закрытыми глазами на усилителе Neuvo SynAmps2 (Compumedics, США) в 62 стандартных отведениях системы 10–10 в условиях свето и шумоизолированного помещения. Все ЭЭГ исследования проводились до операции и после завершения когнитивного тренинга на 11–12-й день или перед выпиской пациентов группы без МКТ. Оцифровка ЭЭГ данных осуществлялась с частотой 1 000 Гц при полосе пропускания усилителя 1,0–50,0 Гц.

Предобработка данных для sLORETA анализа ЭЭГ покоя осуществлялась с использованием программных алгоритмов EEGLab, разработанного на основе MATLAB (MathWorks, США). Далее с помощью программы LORETAkey 2017.11.01 (free academic software) рассчитывали динамический кроссспектр в 4-х частотных диапазонах (3–5 Гц, 5–7 Гц, 7–9 Гц и 9–11 Гц) и для каждого из 6 239 вокселей рассчитывали плотность источников тока. В программе «Scan 4.5» были автоматически определены частотные диапазоны на основе среднего значения частоты максимальной спектральной мощности в альфа-диапазоне, которая для данной группы пациентов составила 9,3 Гц.

Таблица 1. Клинико-анамнестические и интраоперационные показатели в группах пациентов с наличием и отсутствием многозадачного когнитивного тренинга (МКТ)
Table 1. Clinical, anamnestic and intraoperative parameters in groups of patients with and without multitasking cognitive training (MCT)

Показатель / Variable	МКТ / MCT (n = 50)	Без МКТ / Without MCT (n = 50)	p
Возраст, лет / Age, years, Me [25; 75]	64,5 [60,5; 68,5]	63,0 [57,0; 67,0]	0,21
Образование, лет / Education, years, Me [25; 75]	12,0 [11; 15]	12 [11; 15]	0,57
MoCA, баллы / scores, Me [25; 75]	27 [26; 28]	26 [24,5; 27,5]	0,22
BDI-II, баллы / scores, Me [25; 75]	2 [1; 5,0]	1 [1; 4]	0,053
Функциональный класс стенокардии / Angina functional class, n (%) I–II III	45 (90) 5 (10)	40 (80) 10 (20)	0,26
Функциональный класс ХСН / Heart failure functional class (NYHA), n (%) I–II III	48 (96) 2 (4)	47 (94) 3 (6)	0,96
Фракция выброса левого желудочка / Left ventriculi ejection fraction, %, Me [25; 75]	63 [56; 68]	62,5 [48; 66]	0,12
Стенозы сонных артерий / Carotid artery stenoses ≤ 50%, n (%)	25 (50)	20 (40)	0,42
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes, n (%)	15 (30)	18 (36)	0,67
Длительность ИК, мин / Cardiopulmonary bypass time, min, Me [25; 75]	91 [78; 102]	78 [59; 105]	0,31
Длительность ишемии миокарда, мин / Myocardial ischemia time, min, Me [25; 75]	54 [47; 67]	52 [40; 62]	0,28

Примечание: *MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки, BDI-II – опросник депрессии Бека, ИК – искусственное кровообращение, NYHA – New York Heart Association, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *MoCA – Montreal Cognitive Assessment Scale, BDI-II – Beck Depression Inventory, CPB – cardiopulmonary bypass, NYHA – New York Heart Association, CHF – chronic heart failure.*

Статистический анализ

Анализ клиникоанамнестических показателей проводился с помощью Statistica 10.0 (StatSoft, США, SN: BXXR210F562022FAA). Распределение переменных было оценено в тесте Шапиро–Уилкса. Большинство клинических показателей не соответствовали нормальному распределению и были представлены в виде медианы с межквартильным размахом [25; 75] или количества наблюдений (n, %). Межгрупповые сравнения непрерывных переменных проводились с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных переменных проводилось с помощью теста χ^2 с поправкой Йетса.

Анализ показателей плотности источников тока проводили с помощью метода статистического непараметрического картирования (statistical nonparametrical mapping) с использованием 5 000 рандомизаций в пакете LORETAkey. Был рассчитан контраст плотности источников тока до КШ и после проведения МКТ в группе тренинга и до и после КШ – у пациентов группы сравнения, а также межгрупповые контрасты.

Статистическая достоверность всех полученных различий была определена при уровне $p = 0,05$.

Результаты

sLORETA в группе МКТ

Как показали результаты sLORETA анализа, пациенты группы МКТ продемонстрировали уменьшение плотности источников тока на частоте 3–5 и 5–7 Гц после проведения когнитивного тренинга, на 11–12-е сутки после КШ, по сравнению с предоперационными показателями ($t > 3,43$; $p < 0,003$ и $t > 3,53$; $p < 0,007$). Локализация различий была связана с полями Бродмана 21 и 38, темпоральной долей, а также верхней и средней темпоральной извилиной (рис. 1*A, B*).

Координаты, стандартизованные согласно правилам Montreal Neurological Institute (MNI) для областей головного мозга, показывающие самые большие различия между предоперационными и послеоперационными данными, представлены в табл. 2.

На частоте 7–9 Гц sLORETA анализ показал, что после проведения МКТ у пациентов наблюдалось увеличение плотности источников тока по сравнению с предоперационными показателями ($t > 3,98$; $p < 0,02$). Локализация различий была связана с полями Бродмана 1, 2 и 3, париетальной долей, постцентральной извилиной (рис. 2*A*). Уменьшение плотности источников тока в темпоральных регионах не достигло статистической значимости ($p > 0,05$).

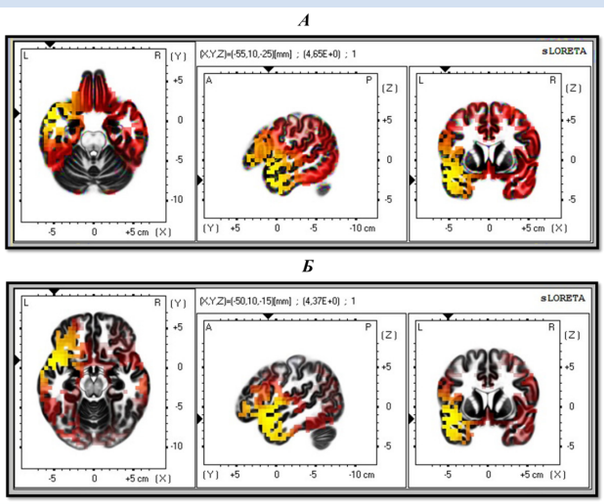


Рисунок 1. Плотность источников тока на частоте 3–5 (*A*) и 5–7 (*B*) Гц на 11–12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными показателями у пациентов, прошедших МКТ (n = 50). Желтые участки, где активность перед операцией была выше, чем после тренинга

Figure 1. Current source density in frequency band 3–5 (*A*) and 5–7 (*B*) Hz at 11–12 days after CABG compared with preoperative values in patients with MCT (n = 50). Yellow blobs indicate higher activity before surgery than after training

Таблица 2. Координаты MNI для областей мозга, показывающие пять наибольших раз-личий между предоперационными и послеоперационными показателями плотности ис-точников тока на частоте 3–7 Гц у пациентов с МКТ (n = 50)

Table 2. MNI coordinates for brain regions showing the five largest differences between pre-operative and postoperative current source density in frequency band 3–7 Hz in MCT patients (n = 50)

№	t-value	MNI координаты / coordinates			Поле Бродмана / Brodman's area	Структуры мозга / Brain structures	p-value
		X	Y	Z			
Частотный диапазон 3–5 Гц / frequency band 3–5 Hz							
1	4,65	–55	10	–25	21	Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus	< 0,05
2	4,64	–55	10	–15	38	Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	< 0,05
3	4,63	–55	5	–25	21	Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus	< 0,05
4	4,62	–50	5	–20	21	Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus	< 0,05
5	4,61	–55	5	–15	21	Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus	< 0,05
Частотный диапазон 5–7 Гц / frequency band 5–7 Hz							
1	4,37	–50	10	–15	38	Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	< 0,05
2	4,37	–45	5	–10	38	Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	< 0,05
3	4,36	–45	10	–10	38	Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	< 0,05
4	4,36	–55	5	–10	38	Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	< 0,05
5	4,35	–45	10	–15	38	Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	< 0,05

Для частотного диапазона 9–11 Гц получены разнонаправленные статистически значимые различия между предоперационными и послеоперационными показателями плотности источников тока. Для полей Бродмана 6, 22 и 44 наблюдалось уменьшение ($t > 3,99$; $p < 0,008$), а для 1, 2, 3 и 40 – увеличение плотности источников тока ($t > –3,97$; $p < 0,025$). (рис. 2*B*).

В табл. 3 представлены MNI координаты для областей головного мозга, показывающие самые большие различия между предоперационными и послеоперационными данными в частотных диапазонах 7–9 и 9–11 Гц.

sLORETA в группе без тренинга

Анализ показателей плотности источников тока в группе сравнения выявил, что для всего анализируемого диапазона частот (3–11 Гц) было характерно увеличение плотности источников тока на 11–12-е сутки послеоперационного периода КШ по сравнению с предоперационными данными. Наиболее выраженным увеличение активности было на частоте 3–5 Гц ($t > –3,67$; $p < 0,0006$), 5–7 Гц ($t > –3,81$; $p < 0,0001$) и 7–9 Гц ($t > –4,03$; $p < 0,0002$). Локализация изменений смещалась от затылочных и париетальных регионов на частоте 3–5 Гц до фронтальных и прецентральных отделов коры на частоте 7–11 Гц (см. рис. 3).

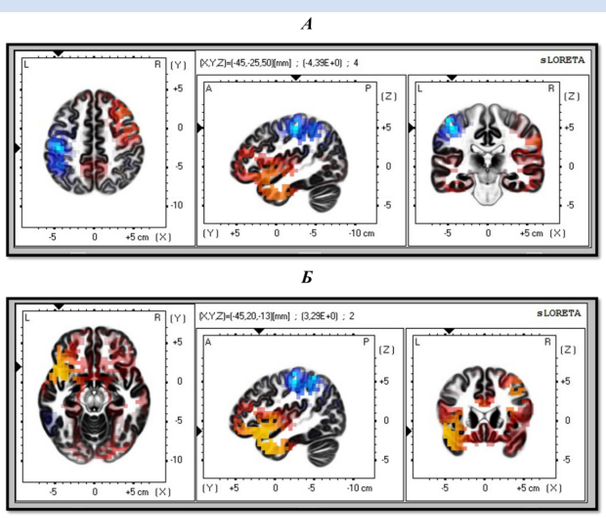


Рисунок 2. Плотность источников тока на частоте 7–9 (*A*) и 9–11 (*B*) Гц на 11–12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными показателями у пациентов, прошедших МКТ (n = 50). Синие участки, где активность перед операцией была ниже, чем после тренинга, желтые – наоборот

Figure 2. Current source density in frequency band 7–9 (*A*) and 9–11 (*B*) Hz at 11–12 days af-ter CABG compared with preoperative values in patients with MCT (n = 50). Blue blobs indi-cate lower activity before surgery than after training; yellow blobs – via versa

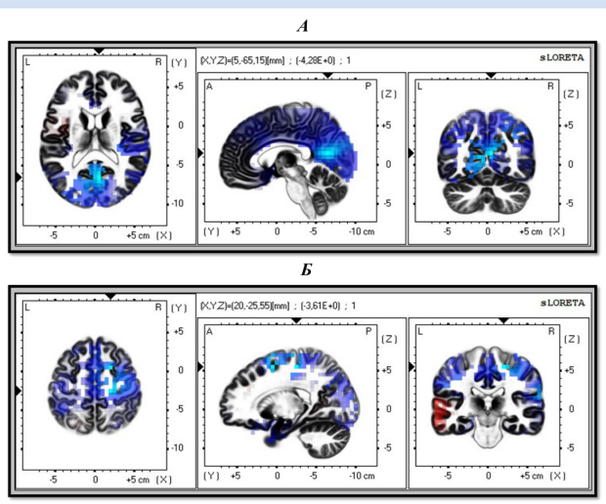


Рисунок 3. Плотность источников тока на частоте 3–5 (*A*) и 9–11 (*B*) Гц на 11–12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными показателями у пациентов, не проходивших МКТ (n = 50). Синие участки, где активность перед операцией была ниже, чем в послеоперационном периоде

Figure 3. Current source density in frequency band 3–5 (*A*) and 9–11 (*B*) Hz at 11–12 days af-ter CABG compared with preoperative values in patients without MCT (n = 50). Blue blobs indicate lower activity before surgery than after CABG

Таблица 3. Координаты MNI для областей мозга, показывающие пять наибольших различий между предоперационными и послеоперационными показателями плотности источников тока на частоте 7–11 Гц у пациентов с МКТ (n = 50)

Table 3. MNI coordinates for brain regions showing the five largest differences between preoperative and postoperative current source density in frequency band 7–11 Hz in MCT patients (n = 50)

№	t-value	MNI координаты / coordinates			Поле Брод-мана / Brodman's area	Структуры мозга / Brain structures	p-value
		X	Y	Z			
Частотный диапазон 7–9 Гц / frequency band 7–9 Hz							
1	–4,39	–45	–25	50	2	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
2	–4,28	–50	–25	60	1	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
3	–3,96	–40	–25	45	3	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
4	–3,93	–40	–25	50	3	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
5	–3,89	–50	–25	55	1	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
Частотный диапазон 9–11 Гц / frequency band 9–11 Hz							
1	5,63	–50	0	10	44	Frontal Lobe, Precentral Gyrus	< 0,05
2	5,58	–55	0	10	6	Frontal Lobe, Precentral Gyrus	< 0,05
3	5,40	–55	0	5	22	Temporal Lobe, Superior Tem-poral Gyrus	< 0,05
4	–3,70	–45	–25	50	2	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
5	–3,57	–40	–50	55	40	Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule	< 0,05

Табл. 4 представляет MNI координаты для областей головного мозга, показывающие максимальные различия между предоперационными и послеоперационными данными в частотных диапазонах 3–5, 5–7, 7–9 и 9–11 Гц.

Межгрупповые контрасты sLORETA

До операции пациенты были сопоставимы по плотности источников тока на частотах 3–5 и 5–7 Гц, однако имели статистически значимые различия в диапазоне активности 7–11 Гц ($t > -3,39$; $p < 0,02$ и $t > -3,38$; $p < 0,04$, соответственно). Пациенты, которым был проведен курс МКТ в раннем послеоперационном периоде КШ, имели более высокие показатели плотности источников тока в полях Бродмана 1–3, а также 17 и 18 (см. табл. 5).

На 11–12-е сутки после операции КШ статистически значимые межгрупповые различия были выявлены только в частотном диапазоне 3–5 Гц, пациенты после МКТ имели меньшую плотность источников тока ($t > -3,48$; $p < 0,04$), в темпоральных и медиобазальных регионах коры (поля Бродмана 19 и 30), см. рис. 4.

Обсуждение

В результате проведённого исследования было установлено, что после применения курса МКТ в раннем послеоперационном периоде КШ наблю-

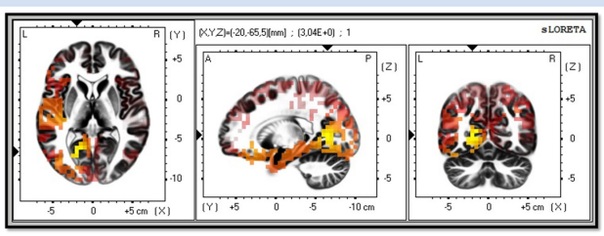


Рисунок 4. Различия в показателях плотности источников тока на частоте 3–5 Гц на 11–12-е сутки после КШ между группами МКТ и сравнения. Желтые участки, где активность в группе МКТ была ниже, чем в группе сравнения
Figure 4. Differences in 3–5 Hz current source density at 11–12 days after CABG between MCT and without MCT patients. Yellow blobs indicate lower activity in MCT than in the group without training

Таблица 4. Координаты MNI для областей мозга, показывающие наибольшие различия между предоперационными и послеоперационными показателями плотности источни-ков тока на частоте 3–11 Гц у пациентов без тренинга (n = 50)
Table 4. MNI coordinates for brain regions showing the largest differences between preopera-tive and postoperative current source density values at 3–11 Hz in patients without training (n = 50)

№	t-value	MNI координаты / coordinates			Поле Бродмана / Brodman's area	Структуры мозга / Brain struc-tures	p-value
		X	Y	Z			
Частотный диапазон 3–5 Гц / frequency band 3–5 Hz							
1	–4,28	5	–65	15	23	Limbic Lobe, Posterior Cingulate	< 0,05
2	–3,91	5	–65	5	30	Occipital Lobe, Cuneus	< 0,05
Частотный диапазон 5–7 Гц / frequency band 5–7 Hz							
3	–4,63	20	–45	25	31	Limbic Lobe, Cingulate Gyrus	< 0,05
4	–4,62	20	–45	30	31	Parietal Lobe, Precuneus	< 0,05
Частотный диапазон 7–9 Гц / frequency band 7–9 Hz							
5	–5,20	–5	20	20	33	Limbic Lobe, Anterior Cingulate	< 0,05
6	–5,15	0	25	20	24	Limbic Lobe, Anterior Cingulate	< 0,05
Частотный диапазон 9–11 Гц / frequency band 9–11 Hz							
7	–4,96	25	–25	55	4	Frontal Lobe, Precentral Gyrus	< 0,05
8	–4,92	25	–20	55	6	Frontal Lobe, Precentral Gyrus	< 0,05

Таблица 5. Координаты MNI для областей мозга, показывающие наибольшие различия между группами МКТ и сравнения по показателям плотности источников тока на ча-стоте 7–11 Гц
Table 5. MNI coordinates for brain regions showing the largest differences of current source density values in frequency band 7–11 Hz between MCT and without MCT patients

№	t-value	MNI координаты / coordinates			Поле Бродмана / Brodman's area	Структуры мозга / Brain structures	p-value
		X	Y	Z			
Частотный диапазон 7–9 Гц / frequency band 7–9 Hz							
1	–3,05	–15	–90	0	17	Occipital Lobe, Lingual Gyrus	< 0,05
2	–3,02	–20	–100	–10	18	Occipital Lobe, Lingual Gyrus	< 0,05
3	–3,01	–15	–95	0	17	Occipital Lobe, Cuneus	< 0,05
Частотный диапазон 9–11 Гц / frequency band 9–11 Hz							
1	–3,51	60	–20	30	2	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
2	–3,48	65	–20	30	1	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05
3	–3,41	60	–20	35	3	Parietal Lobe, Postcentral Gyrus	< 0,05

далось уменьшение плотности источников тока на частоте 3–5 и 5–7 Гц по сравнению с предоперационными показателями во фронтотемпоральных регионах коры мозга. Также для частоты 3–5 Гц получены межгрупповые различия в медиобазальных регионах мозга, согласно которым пациенты после МКТ имели более низкую плотность источников низкочастотной активности по сравнению с группой без тренинга. При этом пациенты, не прошедшие тренинг, демонстрировали регионарно распространенное в направлении «затылоклоб» увеличение низкочастотной мозговой активности.

Известно, что в состоянии спокойного бодрствования мощность ритмов ЭЭГ отражает базовую активность нейронных сетей, связанную с синхронизацией и десинхронизацией таламокортикальной системы, а также как взаимодействием восходящих и нисходящих систем регуляции информационных процессов [13]. При этом увеличение представленности низкочастотной активности (3–7 Гц) может быть отражением нарушения регулирующих систем в форме так называемой таламокортикальной дизритмии [14]. Кроме того, увеличение медленноволновой активности в состоянии покоя может быть интерпретировано как разобщение связей между отделами дефолтсистемы, что негативно влияет на обработку информации внутри нейронной сети [15].

Префронтальные, фронтальные и темпоральные отделы головного мозга считаются наиболее уязвимыми к ишемическому повреждению даже при кратковременных нарушениях церебральной перфузии в ходе кардиохирургических вмешательств [16]. Нарушение кровотока в этих структурах, ответственных за регуляцию памяти и исполнительных функций, оказывает прямое влияние на когнитивное состояние пациентов [17]. Установлено, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств снижение мозгового кровотока в префронтальной коре и медиальной темпоральной доле связано с ухудшением эпизодической памяти и снижением исполнительных функций – одних из наиболее частых когнитивных нарушений после операции, что подчеркивает ключевую роль указанных структур в развитии ПОКД [18, 19].

Таким образом, результаты, полученные в настоящем исследовании, можно считать нейрофизиологическим обоснованием результативности МКТ подхода к когнитивной реабилитации в первые дни после кардиохирургических операций. Тщательное исследование электрофизических механизмов развития ПОКД, в том числе, с применением сложных методов компьютерного анализа ЭЭГ, позволит улучшить результаты лечения кардиохирургических пациентов.

Вопрос о методах и подходах к улучшению когнитивных функций и мозгового резерва у пациентов с ПОКД все еще остается предметом активного обсуждения. Это подчеркивает важность разработки и внедрения специализированных подходов к когнитивной реабилитации и исследования патофизиологических механизмов неврологических осложнений после кардиохирургических операций.

Заключение

Проведение МКТ способствовало снижению низкочастотной активности у пациентов после КШ. Топографические особенности были связаны с фронтотемпоральными и медиобазальными отделами мозга, которые отвечают за кодирование памяти и регуляцию общего тонуса. Результаты настоящего исследования подчёркивают важность изучения нейронных механизмов, лежащих в основе эффективности многозадачных вмешательств в когнитивной реабилитации. Полученные данные могут быть полезны при разработке и проведении дальнейших исследований, направленных на улучшение программ стимуляции и восстановления когнитивных функций.

Конфликт интересов

И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Куприянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Кухарева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Соснина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках поискового научного исследования «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебнодиагностических и реабилитационных медицинских технологий» (номер государственной регистрации 1230330000273 от 30.03.2023).

Информация об авторах

Тарасова Ирина Валерьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Author Information Form

Tarasova Irina V., Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute forComplex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Куприянова Дарья Сергеевна, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

Кухарева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Соснина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Kupriyanova Darya S., Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

Kukhareva Irina N., PhD, Neurologist, Senior Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Sosnina Anastasia S., PhD, Cardiologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Trubnikova Olga A., PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Barbarash Olga L., PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ТИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

КДС – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

КИН – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

САС – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ТОА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

TIV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

KDS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

KIN – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

SAS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

TOA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao P, Guo S, Zhang G, Zan X, Wang J, Zhang F, Muñoz J, Lucke-Wold B, Cheng R. Brain-computer interface training for multimodal functional recovery in patients with brain injury: a case series. Quant Imaging Med Surg. 2025 Oct 1;15(10):9277-9293. doi: 10.21037/qims-2025-1136.

2. Gkintoni E, Vassilopoulos SP, Nikolaou G, Vantarakis A. Neurotechnological Approaches to Cognitive Rehabilitation in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Neuromodulation, EEG, Virtual Reality, and Emerging AI Applications. Brain Sci. 2025 May 28;15(6):582. doi: 10.3390/brainsci15060582.

3. Ewen JB, Babiloni C, Collins GS, Ethridge LE, Gotman

J, Ikeda A, Karoly PJ, Potter WZ, Rampp S, Seeck M, Beniczky S. The GREENBEAN checklist for reporting studies evaluating the effectiveness of EEG-based biomarkers. Clin Neurophysiol. 2025;176:2110777. doi: 10.1016/j.clinph.2025.2110777.

4. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol. 1994;18(1):49-65. doi: 10.1016/0167-8760(84)90014-x.

5. Frühwirt W, Mairhofer M, Hahn A, Garn H, Waser M, Schmidt R, Benke T, Dal-Bianco P, Ransmayr G, Grossegger D, Roberts S, Dorffner G. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography does not improve EEG Alzheimer's disease assessment. Neuroimage. 2025 Apr 15;310:121144. doi: 10.1016/j.neuroimage.2025.121144.

6. Dattola S., Morabito F.C., Mammone N., La Foresta F. Findings about LORETA applied to high-density EEG - a review. Electronics 2020, 9, 660. doi:10.3390/electronics9040660.

7. Hasan MA, Vuckovic A, Qazi SA, Yousuf Z, Shahab S, Fraser M. Immediate effect of neurofeedback training on the pain matrix and cortical areas involved in processing neuropsychological functions. Neurol Sci. 2021 Nov;42(11):4551-4561. doi: 10.1007/s10072-021-05125-1.

8. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, Davis D, Smith AE, Boord MS, Keage HAD. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. Int J Cardiol. 2019;289:43-49. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.065.

9. O'Gara BP, Mueller A, Gasangwa DVI, Patxot M, Shaefi S, Khabbaz K, Banner-Goodspeed V, Pascal-Leone A, Marcantonio ER, Subramaniam B. Prevention of Early Postoperative Decline: A Randomized, Controlled Feasibility Trial of Perioperative Cognitive Training. Anesth Analg. 2020;130(3):586-595. doi: 10.1213/ANE.0000000000004469.

10. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020;5(2):101-111. doi:10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111].

11. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Куприянова Т.В., Соснина А.С., Сырова И.Д., Ложкин И.С., Барбараш О.Л. Влияние стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции на показатели качества жизни у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(6):489 496. doi:10.17116/kardio202013061489.

12. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н. и др. Эффекты когнитивной реабилитации с применением двойной задачи у пациентов в раннем послеоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(3):15-25. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-3-15-25.

13. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B, Hajos M, Hampel H, Ifeachor E, Kilborn K, Kumar S, Johnsen K, Johannsson M, Jeong J, LeBeau F, Lizio R, Lopes da Silva F, Maestú F, McGeown WJ, McKeith I, Moretti DV, Nobili F, Olichney J, Onofrj M, Palop JJ, Rowan M, Stocchi F, Struzik ZM, Tanila H, Teipel S, Taylor JP, Weiergräber M, Yener G, Young-Pearse T, Drinkenburg WH, Randall F. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. Neurobiol Aging. 2020 Jan;85:58-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31739167.

14. Vanneste S, Song JJ, De Ridder D. Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning. Nat Commun. 2018;9(1):1103. doi: 10.1038/s41467-018-02820-0.

15. González-López M, Gonzalez-Moreira E, Areces-González A, Paz-Linares D, Fernández T. Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline. Front Neurol. 2022;13:1009574. doi: 10.3389/fneur.2022.1009574.

16. Bhushan S, Li Y, Huang X, Cheng H, Gao K, Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. Int J Surg. 2021 Nov;95:106163. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.106163.

17. Relander K, Hietanen M, Rämö J, Vento A, Tikkala I, Roine RO, Lindsberg PJ, Soinne L. Differential Cognitive Functioning and Benefit From Surgery in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting and Carotid Endarterectomy. Front Neurol. 2022 Mar 8;13:824486. doi: 10.3389/fneur.2022.824486.

18. Badgaiyan RD, Weise S, Wack DS, Vidal Melo MF. Attenuation of regional cerebral blood flow during memory processing after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg. 2014 Sep;119(3):550-553. doi: 10.1213/ANE.0000000000000334.

19. Ebina K, Matsui M, Kinoshita M, Saito D, Nakada M. The effect of damage to the white matter network and premorbid intellectual ability on postoperative verbal short-term memory and functional outcome in patients with brain lesions. PLoS One. 2023 Jan 20;18(1):e0280580. doi: 10.1371/journal.pone.0280580.

REFERENCES

1. Cao P, Guo S, Zhang G, Zan X, Wang J, Zhang F, Muñoz J, Lucke-Wold B, Cheng R. Brain-computer interface training for multimodal functional recovery in patients with brain injury: a case series. Quant Imaging Med Surg. 2025 Oct 1;15(10):9277-9293. doi: 10.21037/qims-2025-1136.

2. Gkintoni E, Vassilopoulos SP, Nikolaou G, Vantarakis A. Neurotechnological Approaches to Cognitive Rehabilitation in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Neuromodulation, EEG, Virtual Reality, and Emerging AI Applications. Brain Sci. 2025 May 28;15(6):582. doi: 10.3390/brainsci15060582.

3. Ewen JB, Babiloni C, Collins GS, Ethridge LE, Gotman J, Ikeda A, Karoly PJ, Potter WZ, Rampp S, Seeck M, Beniczky S. The GREENBEAN checklist for reporting studies evaluating the effectiveness of EEG-based biomarkers. Clin Neurophysiol. 2025;176:2110777. doi: 10.1016/j.clinph.2025.2110777.

4. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol. 1994;18(1):49-65. doi: 10.1016/0167-8760(84)90014-x.

5. Frühwirt W, Mairhofer M, Hahn A, Garn H, Waser M, Schmidt R, Benke T, Dal-Bianco P, Ransmayr G, Grossegger D, Roberts S, Dorffner G. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography does not improve EEG Alzheimer's disease assessment. Neuroimage. 2025 Apr 15;310:121144. doi: 10.1016/j.neuroimage.2025.121144.

6. Dattola S., Morabito F.C., Mammone N., La Foresta F. Findings about LORETA applied to high-density EEG - a review. Electronics 2020, 9, 660. doi:10.3390/electronics9040660.

7. Hasan MA, Vuckovic A, Qazi SA, Yousuf Z, Shahab S, Fraser M. Immediate effect of neurofeedback training on the pain matrix and cortical areas involved in processing neuropsychological functions. Neurol Sci. 2021 Nov;42(11):4551-4561. doi: 10.1007/s10072-021-05125-1.

8. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, Davis D, Smith AE, Boord MS, Keage HAD. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. Int J Cardiol. 2019;289:43-49. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.065.

9. O'Gara BP, Mueller A, Gasangwa DVI, Patxot M, Shaefi S, Khabbaz K, Banner-Goodspeed V, Pascal-Leone A, Marcantonio ER, Subramaniam B. Prevention of Early

Postoperative Decline: A Randomized, Controlled Feasibility Trial of Perioperative Cognitive Training. Anesth Analg. 2020;130(3):586-595. doi: 10.1213/ANE.0000000000004469.

10. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Barbarash O.L. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks inrecovering cognitive function after cardiac surgery. Fundamental and Clinical Medicine. 2020;5(2):101-111. (In Russ.) doi:10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111

11. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kupriyanova TV, Sosnina AS, Syrova ID, Lozhkin IS, Barbarash OL. Impact of persistent postoperative cognitive dysfunction on quality of life in long-term postoperative period after coronary artery bypass grafting. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2020;13(6):489 496. (In Russ.) doi:10.17116/kardio202013061489

12. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kuhareva IN, et al. Effects of dual-task rehabilitative training in the early postoperative period after direct myocardial revascularization. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(3):15-25. (In Russ.) doi:10.17802/2306-1278-2021-10-3-15-25

13. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B, Hajos M, Hampel H, Ifeachor E, Kilborn K, Kumar S, Johnsen K, Johannsson M, Jeong J, LeBeau F, Lizio R, Lopes da Silva F, Maestú F, McGeown WJ, McKeith I, Moretti DV, Nobili F, Olichney J, Onofrj M, Palop JJ, Rowan M, Stocchi F, Struzik ZM, Tanila H, Teipel S, Taylor JP, Weiergräber M, Yener G, Young-Pearse T, Drinkenburg WH, Randall F. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. Neurobiol Aging. 2020 Jan;85:58-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31739167.

14. Vanneste S, Song JJ, De Ridder D. Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning. Nat Commun. 2018;9(1):1103. doi: 10.1038/s41467-018-02820-0.

15. González-López M, Gonzalez-Moreira E, Areces-González A, Paz-Linares D, Fernández T. Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline. Front Neurol. 2022;13:1009574. doi: 10.3389/fneur.2022.1009574.

16. Bhushan S, Li Y, Huang X, Cheng H, Gao K, Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. Int J Surg. 2021 Nov;95:106163. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.106163.

17. Relander K, Hietanen M, Rämö J, Vento A, Tikkala I, Roine RO, Lindsberg PJ, Soinne L. Differential Cognitive Functioning and Benefit From Surgery in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting and Carotid Endarterectomy. Front Neurol. 2022 Mar 8;13:824486. doi: 10.3389/fneur.2022.824486.

18. Badgaiyan RD, Weise S, Wack DS, Vidal Melo MF. Attenuation of regional cerebral blood flow during memory processing after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg. 2014 Sep;119(3):550-553. doi: 10.1213/ANE.0000000000000334.

19. Ebina K, Matsui M, Kinoshita M, Saito D, Nakada M. The effect of damage to the white matter network and premorbid intellectual ability on postoperative verbal short-term memory and functional outcome in patients with brain lesions. PLoS One. 2023 Jan 20;18(1):e0280580. doi: 10.1371/journal.pone.0280580.

Для цитирования: *Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Кухарева И.Н., Соснина А.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Особенности топографии мозговой активности при применении многозадачного когнитивного тренинга в послеоперационном периоде коронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 193-203. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-193-203*

To cite: *Tarasova I.V., Kupriyanova D.S., Kukhareva I.N., Sosnina A.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. The topological features of the brain activity during multitask cognitive training in the postoperative period coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 193-203. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-193-203*

УДК 61.616.1.12-089.84
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-204-215

НАРУШЕНИЯ МОТОРНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ВЫСКАЗЫВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

А.А. Румянцева[1], В.А. Каменева[1, 2], Н.В. Рабкина[2], С.Ю. Жданова[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000; [3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ул. Букирева 15, Пермь, Российская Федерация, 614068

Основные положения

• В исследовании, проведенном на основе анализа литературных источников и ранее полученных результатов собственных исследований, изучалась моторная реализация высказываний у подростков, перенесших операцию по поводу врожденных пороков сердца. Впервые было выявлено наличие речевых нарушений в функции звукопроизношения.

Цель	Изучение нарушений моторной реализации высказывания у пациентов, оперированных по поводу врожденных пороков сердца.
Материалы и методы	Местом проведения исследования стало кардиохирургическое отделения № 2 Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Группа состояла из 27 подростков 13–16 лет, оперированных по поводу врожденных (септальных) пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Изучение функции звукопроизношения проводилось по методическому пособию Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения BioStat Pro версии 5.9.8.
Результаты	По исследованию звукопроизношения из максимально возможного количества баллов (405) респонденты набрали 350 баллов (86%); по исследованию сформированности звуко-слоговой структуры слова из максимального количества баллов респондентами набрано 365 (90%), а в исследовании повторения цепочек слов – 152 балла (38%). При этом респонденты нижней возрастной границы стабильно выдавали более низкий результат. Тест на сформированность слоговой и звуковой структуры слова не вызвал затруднений, однако задание на воспроизведение слогов вызвало значительные трудности, что позволяет говорить о проблемах на уровне серийной организации речевых движений и фонематического восприятия.
Заключение	В настоящем исследовании продемонстрирована связь речевых нарушений с врожденными пороками сердца у детей. Полученные данные позволяют сделать заключение о влиянии врожденной сердечно-сосудистой патологии на когнитивную сферу данной когорты пациентов. В свою очередь, это приводит к необходимости внедрения в лечебный процесс не только диагностических мероприятий, позволяющих своевременно выявить такие нарушения, но и обеспечить данную когорту пациентов реабилитационными мероприятиями, направленными на восстановление данной функции. Дальнейшее изучение проблемы позволит детально изучить связь как самих врожденных пороков, так и необходимого оперативного вмешательства на когнитивный статус детей.

Ключевые слова Врожденный порок сердца • Кардиохирургическое вмешательство • Когнитивные нарушения • Речевые нарушения • Нарушения звукопроизношения • Когнитивная лингвистика.

Поступила в редакцию: *01.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *15.12.2025;* ***принята к печати:*** *28.12.2025*

Для корреспонденции: *Александра Александровна Румянцева, aleksandra_1505@mail.ru; адрес: бульвар академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alexandra A. Rumyantseva, aleksandra_1505@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

DISORDERS OF MOTOR IMPLEMENTATION OF UTTERANCE IN ADOLESCENTS AFTER RADICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS

A.A. Rumiantseva[1], V.A. Kameneva[1, 2], N.V. Rabkina[2], S.U. Gdanova[3]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Kemerovo State University, 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000; [3] Perm State University, 15, Bukireva St., Perm, Russian Federation, 614068

Highlights

• The study, based on an analysis of literature sources and previous research results, examined the motor implementation of speech in adolescents who underwent surgery for congenital heart defects. For the first tine the presence of impairments in sound production was identified.

Aim	To study impairments in motor utterance in patients undergoing surgery for congenital heart defects.
Methods	The study was conducted at the Cardiac Surgery Department No. 2 of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases and included a group of 27 adolescents aged 13–16 years who had undergone surgery for congenital (septal) heart defects using extracorporeal circulation. The study of sound pronunciation was conducted using the methodological manual by T.A. Fotekova and T.V. Akhutina. Statistical processing was performed using BioStat Pro software version 5.9.8.
Results	In the pronunciation test, respondents scored 350 points (86%) out of the maximum possible (405); in the sound-syllabic structure test, respondents scored 365 points (90%) out of the maximum possible; and in the word chain repetition test, they scored 152 points (38%). Respondents in the lower age range consistently scored lower. The test for the formation of the syllabic and sound structure of the word did not cause any difficulties, but the task of reproducing syllables caused significant difficulties, which allows us to speak about problems at the level of the serial organization of speech movements and phonemic perception.
Conclusion	The connection between speech disorders and congenital heart defects is demonstrated in thus research. Due to these data, we can conclude about influence congenital cardiovascular diseases on cognitive sphere of such patients. The proven association between cognitive impairment and congenital heart defects in children allows us to conclude that cardiovascular pathology affects a child's cognitive development. This, in turn, necessitates the inclusion of diagnostic measures in the treatment process to enable the timely detection of such disorders and also the provision of this cohort of patients with rehabilitation measures aimed at restoring this function. Further research will allow us to thoroughly examine the relationship between both the congenital defects themselves and the necessary surgical interventions on the cognitive status of children.

Keywords	Congenital heart disease • Cardiac surgery • Cognitive impairment • Speech disorders • Pronunciation disorders • Cognitive linguistics

Received: *01.11.2025;* ***received in revised form:*** *15.12.2025;* ***accepted:*** *28.12.2025*

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

Введение

По данным Федеральной службы государственной статистики, общая численность детей с различными нарушениями в развитии возрастает. За последние три года она увеличилась на 8%. Большое количество детей рождается физиологически незрелыми, имеющими перинатальную патологию. Это негативно влияет на дальнейшее физическое и психическое развитие ребенка, в том числе и на формирование речи [1].

Многие исследователи последние годы (Е.Ф. Архипова, Г.В. Бабина, Т.В. Туманова, Т.Б. Филичева и др.) отмечают рост числа детей дошкольного и школьного возраста с нарушениями речи. Одной из сторон речи является произносительная сторона, в которую входит звукопроизношение. Звукопроизношение – это процесс образования речевых звуков, который осуществляется речевым аппаратом, регулируемым центральной нервной системой. Звуки речи являются результатом сложной системной работы всех отделов периферического речевого аппарата: дыхательного, голосового, артикуляционного, а также работы центрального отдела речевого аппарата [1, 2].

«Американская ассоциация речевого языка и слуха» делит нарушения речи на органические и функциональные (Speech Sound Disorders-Articulation and Phonology). Органические связаны с такими моторными или неврологическими состояниями, как, например, дизартрия у детей с церебральным параличом или же апраксия речи, вызываемая весьма широким спектром когнитивных, моторных или социально-эмоциональных отклонений. Функциональные нарушения охватывают нарушения артикуляционной моторики и фонологические нарушения. Последние затрагивают лингвистические аспекты порождения речи, но границу между этими двумя типами определить достаточно сложно.

Связь нарушений речи с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана, причем первые могут выступать даже в качестве проявлений сердечной недостаточности [3]. Обзор научных работ позволяет говорить о том, что моторные нарушения речи подростков, прооперированных по поводу врожденного порока сердца (ВПС), не становились отдельным объектом исследований. Распространены исследования серьезных нарушений экспрессивной речи, вызванных, например, церебральным параличом, общего недоразвития речи [4], сильных фонетико-фонематических нарушений различной этиологии, например, ринолалии, дислалии, дизартрии и др. [5, 6]. Учитывая растущую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, возрастает потребность и в клиническом понимании связанных с ними когнитивно-коммуникативных изменений.

Цель – изучение нарушений моторной реализации высказывания у пациентов, оперированных по поводу врожденных пороков сердца.

Материалы и методы

Местом проведения исследования звукопроизношения у подростков с врожденным пороком сердца стал ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). В исследование было включено 27 человек: 18 девочек и 9 мальчиков, средний возраст которых на момент оперативного вмешательства составил 14,5 лет. Исследование было проведено в раннем послеоперационном периоде – на 5 сутки после кардиохирургической коррекции. В качестве метода исследования применялась диагностическая методика Фотековой Т.А. и Ахутиной Т.В. (Фотекова, Ахутина, 2002). Методика позволяет проверять звукопроизношение, сформированность звуко-слоговой структуры слова, орального праксиса и артикуляционной моторики, особенности фонематического восприятия. Кроме того, во время проведения проб данного блока можно выявить наличие проблем с кратковременной слуховой памятью. В указанную серию включены четыре пробы, каждая из которых оценивается согласно критериям. Максимальное количество баллов за всю серию – 90 баллов.

Критериями включения стал подростковый возраст (13–16 лет), наличие диагноза врожденного порока сердца: дефект межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки сердца), необходимость проведения оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения, неосложненный послеоперационный период, и отсутствие коморбидного фона с влиянием на когнитивный статус пациента. Все пациенты, либо их законные представители подписали добровольное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом, на обработку и публикацию медицинских данных, полученных в ходе исследования.

В табл. 1 представлена характеристика пациентов и структура врожденных пороков сердца.

Септальные дефекты были выбраны ввиду их большой распространенности в популяции [7, 8].

Методика включала проведение трех тестов: исследование звукопроизношения, сформированности звуко-слоговой структуры слова и повторение цепочек слогов [9].

В рамках теста на исследование звукопроизношения испытуемых просили повторить последовательности слов: собака – маска – нос; сено – косить – высь; замок – коза; зима – ваза; цапля – овца – палец; жук – ножи; щука – вещи – лещ; чайка – очки – ночь; рыба – корова – топор; река – варенье – дверь; лампа – молоко – пол; лето – колесо – соль [9]. В рамках данного испытания звуки условно разделены на свистящие; шипящие; сонорные [л], [л’]; [р], [р’] [4]; все остальные. Проверялась дефектность произнесения, т.е. искажения, замена и отсутствие звука [9]. Максимальное количество баллов начислялось за нормативное произношение всех звуков группы, после чего баллы снимались за недостаточную автоматизацию одного или нескольких звуков, которые в спонтанной речи подвергались искажениям или заменам, или же если искажался/заменялся во всех речевых ситуациях только один звук группы [9]. В случае искажения или замены нескольких/всех звуков группы, баллы не начислялись.

В рамках теста на исследование сформированности звуко-слоговой структуры слова испытуемые

повторяли слова баскетбол, перепорхнуть, аквалангист, термометр, достопримечательность [9]. По критерию слоговой структуры слова максимальное количество баллов начислялось за четкое и правильное воспроизведение слова, после чего баллы снимались за замедленное, напряженное или послоговое воспроизведение и за изменение структуры слога (закрытый вместо открытого и наоборот, пропуск согласного) с сохранением общего количества слогов [9]. За нарушение слоговой структуры слова (пропуски, вставки, перестановки, уподобление слогов) баллы не начислялись.

В тесте на повторение цепочек слогов испытуемые повторяли за интервьюером слоги би-ба-бо – бо-ба-би; ма-на-на – на-ма-на; па-ба – ба-па-ба; за-за-жа – жа-за-за; ла-ра-ла [9]. Максимальное количество баллов (3) начислялось за точное и правильное воспроизведение в темпе предъявления, 2 – за напряженное или замедленное, 1 – за уподобление слогов с самокоррекцией [9]. В случаях уподобления, искажения или сокращения количества слогов баллы не начислялись.

Обработка статистических данных производилась с использованием программного обеспечения BioStat Pro версии 5.9.8. В силу того, что распределение большинства измерений не соответствовало нормальному (по критерию Шапиро–Уилка с $p < 0,05$), были применены непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены в форме медианы (Me) и интерквартильного размаха, включающего верхний (Q1) и нижний квартили (Q3). Для сравнения количественных данных между группами использовался критерий Манна–Уитни. Уровень значимости для признания различий статистически значимыми устанавливался на отметке $p < 0,05$.

Результаты

а) Исследование звукопроизношения

В рамках данного теста были получены результаты, представленные в табл. 2.

Таблица 2. Моторная реализация высказывания на уровне звукопроизношения у детей с ВПС
Table 2. Motor implementation of utterance at the level of sound pronunciation in children with congenital heart defects

№	Возраст / Age	Свистящие / Whistling	Шипящие / Hissing	[л], [л']	[р], [р']	Остальные / Others	Общий балл / Overall score
1	15	3	3	3	3	2	14
2	13	2	2	2	3	2	11
3	13	2	2	3	3	3	13
4	14	3	3	2	3	2	13
5	14	3	3	3	3	3	15
6	14	3	0	3	3	2	11
7	14	3	3	3	3	3	15
8	16	3	3	3	3	3	15
9	15	2	2	3	3	3	13
10	15	3	3	3	3	2	14
11	15	3	3	3	3	2	14
12	15	3	2	2	3	2	12
13	14	2	2	3	2	2	11
14	13	2	2	2	1	2	9
15	14	3	3	3	2	3	14
16	14	3	3	3	3	3	15
17	16	2	3	3	2	3	13
18	13	2	2	2	2	2	10
19	15	1	3	3	3	3	13
20	15	3	3	3	3	3	15
21	15	3	3	3	0	3	12
22	15	3	3	3	3	2	14
23	15	3	3	3	3	3	15
24	15	0	0	3	3	3	9
25	15	3	3	3	2	3	14
26	15	2	3	3	3	3	14
27	15	2	2	3	2	3	12

Таблица 1. Характеристика пациентов и структура врожденных пороков сердца
Table 1. Characteristics of patients and structure of congenital heart defects

Показатели / Indicators	Характеристика / Characteristics	
Пол / Gender: Жен / Female Муж / Male	n = 18 n = 9	
Средний возраст, лет / Average age, years	14,5	
ВПС / CHD (n = 27)	Вид дефекта / Kind of defect	
ДМЖП / VSD, n = 2 (8%)	Субаортальный / Subaortic, n = 2 (8%)	Множественные ДМЖП / Multiple VSD, n = 0
ДМПП / ASD, n = 25(92%)	Большой центральный дефект с отсутствием краев / Large central defect without edges	Дефект по типу перфорированной мембраны / Perforated membrane defect
	n = 17 (68%)	n = 8 (32%)

Из максимально возможного количества баллов (405) респонденты в целом набрали 350 баллов, т.е. 86%. Средний показатель, то есть общее количество всех баллов (350), деленное на число респондентов (n = 27), составил 13,5 [12,0–14,0]. Средний показатель для участников 16 лет (n = 2) составил 14,0; для участников 15 лет (n = 14) – 14,0 [12,0–14,0]; 14 лет (n = 7) – 14,5 [11,75–15,0]; для участников 13 лет (n = 4) – 11,0 [10,0–12,0]. Интересно, что более юные участники получили более низкий общий балл: из четырех участников в возрасте 13 лет только один получил 13 баллов, остальные трое – от 9 до 11.

В цепочке слов *сено – косить – высь* у пяти респондентов отмечена замена звука переднего ряда [и] на звук среднего ряда [ы]. У одного респондента отмечена замена мягкого [с’] на твердый (выс*).

В цепочке слов, имеющих в составе сочетания губно-зубных, зафиксировано изменение артикуляции ударной гласной первого слова в цепочке *река – варенье – дверь*. Один респондент предложил вариант [рэ́ка], а другой – [рука].

Зафиксировано добавление звука [т] и замена [р’] на [р] в слове *варенье* из цепочки *река – варенье – дверь*. Один из респондентов предложил вариант *тваренье**.

У трех респондентов возникли проблемы с воспроизведением свистящего звука [ц]: три респондента заменили его на свистящий [с] (*сапля**, *палес**). У одного респондента отмечена замена твердого, шипящего, смычно-щелевого [ц] на свистящий, щелевой [с] в слове *овца* (*овса**).

Один из респондентов наряду с вариантами *сапля** и *овса**, аналогичным образом оглушил звонкого щелевого звука [з] в слове *замок* (самок*). В целом оглушение было зафиксировано у пяти респондентов (*сима** вместо *зима*)

У одного респондента отмечено оглушение звонкого [б] (*рыба – рыпа**).

Цепочка щука – вещи – лещ вызвала проблемы у трех респондентов: два респондента произнесли лещи и перепутали местами второе и третье слова, а один произнес вещь вместо лещ Данный факт возможно объяснить особенностями ассоциативной памяти: искажение происходит по аналогии с предыдущим словом, а также фонетическими и словообразовательными ассоциациями.

Отмечена замена звука [щ] на [ш] в слове-стимуле *вещи*. Данная цепочка потребовала больше всего повторений.

В произношении слова *молоко* у одного респондента отмечено удлинение гласного звука [о] в последнем слоге. Один респондент продублировал первый слог (*лалампа**), а другой в этом же слове заменил губно-губной [п] на заднеязычный звук [к], скорее всего, из-за влияния звука [к] в предъявленной цепочке слов.

В ответе одного респондента губно-зубной звук [в] в слове *ваза* был заменен на губно-губной звук [м]; еще один респондент продублировал первый слог в слове *зима*.

У одного респондента отмечено добавление звука (*собаска**), предположительно, под влиянием уподобления артикуляции последующему слову (*собака – маска – нос*).

Обобщая полученные данные по анализу звукопроизношения, можно сделать вывод, что к основным нарушениям моторной реализации высказывания, актуальным для респондентов, переживших операцию по корректировке ВПС, можно отнести следующие:

– нарушение фонематического восприятия и проблемы с кратковременной слуховой памятью (восемь респондентов после предъявления запросили повторить информацию);

– замена свистящих звуков [ц] и [з] на свистящий [с];

– замена мягких звуков [с’], [р’], [щ] на твердые [с], [р] и [ш];

– замена звонких звуков на глухие, например: [б] – на [п], [з] – на [с];

– замена звуков гласных букв второго ряда [е] и [и] на звуки гласных букв первого ряда [э] и [ы];

– удвоение первого слога;

– ассимилятивное добавление звуков;

– нечеткая артикуляция смычно-взрывных звуков [б], [п], [к];

– замена губно-зубного звука [в] на губно-губной [м].

Такие ошибки типичны в основном для детей младшего школьного возраста в письменной речи при артикуляторно-акустической дисграфии, когда наблюдаются замены и пропуски схожих звуков в устной речи и схожих букв на письме, что часто связывают с дефектами слухового восприятия и недостаточном развитии фонематического слуха. Наличие регресса, проявляющегося в нарушении моторной реализации высказывания у респондентов, переживших операцию по корректировке ВПС, можно объяснить состоянием стресса у пациентов из-за операции.

б) Исследование сформированности звукослоговой структуры слова

Результаты проведения данного теста представлены в табл. 3 и 4.

Из 405 баллов набрано 365 (90%). Средний показатель для участников 16 лет (n = 2) составил 14,0; для участников 15 лет (n = 14) – 15,0 [14,0–15,0]; 14 лет (n = 7) – 13,5 [12,3–14,8]; для участников 13 лет – 8,0 [8,0–11,0]. Как и в предыдущем тексте, трое из четырех респондентов

нижней возрастной границы получили более низкие баллы (7–8).

По критерию звуковой структуры, максимальное количество баллов присуждалось за правильное повторение, после чего баллы снимались за повторение с искажением, заменой, пропуском или вставкой одного звука или двух звуков [9]. Если искажение, замена, пропуск или вставка касались трех и более звуков, ставился ноль баллов.

Из 405 возможных баллов набрано 377, т.е. 93%. Средний показатель для участников 16 лет (n = 2) составил 15,0; для участников 15 лет (n = 14) – 15,0 [15,0–15,0]; 14 лет (n = 7) – 14,5 [13,3–15,0]; для участников 13 лет (n = 4) – 8,0 [8,0–11,5]. Трое из четырех респондентов 13 лет, как и в прошлых тестах, получили самый низкий общий балл.

Оценка слоговой структуры слова показала, что только пять респондентов получили ноль баллов из-за нарушения слоговой структуры стимульных слов, еще у пятерых зафиксировано замедленное произнесение слогов без нарушения структуры, а у одного – изменение слоговой структуры слова. У остальных респондентов не отмечено нарушений в воспроизводстве слоговой структуры слов.

Из всех предъявленных слов наибольшие трудности возникли (четверо респондентов) со словом *аквалангист*: один из респондентов произнес *аклангист**, один произвел замену звука в третьем слоге (*аква**на**нгист**), а другой сделал паузу между вторым и третьим слогом. Еще один респондент предложил вариант слова с нарушением слоговой структуры слова, опустив последние два слога, заменив [к] на [н] и добавив [г] (ангва*), но не смог воспроизвести слово правильно даже после повтора.

У трех респондентов отмечены сложности с воспроизведением слова *термометр*: вставка звука [н] *термоментр**, смягчение [р] и вариант *тимомитр*.

Один участник исследования смог повторить слово *перепорхнуть* только после повторного предъявления.

Отмечен один случай замены гласного второго ряда [и] на первого [ы] (достопрымечательность*) и один случай добавления звук [т] в первый слог слова басткетбол*.

Проведенный анализ позволяет говорить о незначительных нарушениях при воспроизводстве звуко-слоговой структуры слов.

Таблица 3. Моторная реализация высказывания на уровне сформированности слоговой структуры слова у детей с ВПС
Table 3. Motor realization of utterance at the level of formation of the syllabic structure of a word in children with congenital heart defects

№	Возраст / Age	Баскетбол / Basketball	Перепорхнуть / Flit across	Аквалангист / Scuba diver	Термометр / Thermometer	Достопримечательность / Sight	Общий балл / Overall score
1	15	3	3	3	3	3	15
2	13	3	2	0	0	2	7
3	13	3	3	3	3	3	15
4	14	3	3	3	3	3	15
5	14	3	3	0	3	3	12
6	14	3	3	3	3	3	15
7	14	3	0	3	3	3	12
8	16	3	1	3	3	3	13
9	15	3	2	2	3	3	11
10	15	3	3	3	3	3	15
11	15	3	3	3	3	3	15
12	15	3	3	2	3	3	14
13	14	3	3	3	3	3	15
14	13	0	2	2	2	2	8
15	14	3	3	2	3	3	14
16	14	3	3	2	3	2	13
17	16	3	3	3	3	3	15
18	13	3	2	0	0	3	8
19	15	3	3	3	3	2	14
20	15	3	3	3	3	3	15
21	15	3	2	3	3	3	15
22	15	3	3	3	3	3	15
23	15	3	3	3	3	2	14
24	15	3	3	3	3	3	15
25	15	3	3	3	3	3	15
26	15	3	3	3	3	3	15
27	15	3	3	2	3	3	15

в) Повторение цепочек слогов

Результаты данного теста представлены в табл. 5.

Из максимума в 405 баллов набрали 152 балла, т.е. 38%, что представляет собой самый низкий результат из всех проведенных тестов. Соответственно, средний показатель (152/27) также был низким и составил 11,3. Средний показатель для участников 16 лет (n = 2) составил 13,5; для участников 15 лет (n = 14) – 12,5; 14 лет (n = 7) – 11,4; для участников 13 лет (n = 4) – 6,5. По итогам данного теста трое из четырех респондентов в возрасте 13 лет так же показали низкий результат.

Анализ особенностей фонематического восприятия позволяет сделать следующие выводы:

– У 11 респондентов при произнесении цепочки слогов с указанными шипящими и свистящими звуками произошла замена свистящего [з] на шипящий [ж] и наоборот с перестановкой слогов. Отмечена слабая дифференциация и плохое запоминание свистящего [з] и шипящего [ж] в пробах с выраженной просьбой о повторном предъявлении цепочек слогов (два респондента);

– Взаимозамена шипящих звуков [щ] и [ч] (шесть респондентов) при слабой их дифференциации и запоминании шипящих звуков [щ] и [ч] (просьбы о повторном предъявлении);

– Низкая дифференциация сонорных [р], [л], [м], [н]. В цепочках слов с выраженной просьбой о повторном предъявлении цепочек слогов отмечены замены сонорного звука [р] на сонорный [л] и сонорного звука [н] на звук [м] (семь респондентов);

– Слабая дифференциация и взаимозамена губно-губного звонкого [б] на глухой [п] или губно-зубной [в] (пять респондентов);

– Нарушение фонематического восприятия не только согласных, но и гласных звуков. Зафиксированы замены звука [о] на [у], [а] на [о] (два респондента);

– Удвоение первого слога в цепочке или добавление звука в конце (три респондента).

Обсуждение

Овладение языком является одним из ключевых показателей общего развития ребенка. Задержка говорения оказывает влияние на формирование навыка овладения языком как системой речи, коммуникативных способностей. Нарушения развития такого плана приводят в последующем к плохой успеваемости ребенка, возникают проблемы с обучением и социальной коммуникацией [10].

В создании экспрессивной речи задействова-

Таблица 4. Моторная реализация высказывания на уровне сформированности звуковой структуры слова у детей с ВПС
Table 4. Motor realization of utterance at the level of formation of the sound structure of a word in children with congenital heart defects

№	Возраст / Age	Баскетбол / Basketball	Перепорхнуть / Flit across	Акваланг ист / Scuba diver	Термометр / Thermometer	Достопримечательность / Sight	Общий балл / Overall score
1	15	3	3	3	3	3	15
2	13	3	3	0	0	3	9
3	13	3	3	3	3	3	15
4	14	3	3	3	3	3	15
5	14	3	3	2	3	3	14
6	14	3	3	3	3	3	15
7	14	3	0	3	3	3	12
8	16	3	3	3	3	3	15
9	15	3	3	2	3	3	14
10	15	3	3	3	3	3	15
11	15	3	3	3	3	3	15
12	15	3	3	3	3	3	15
13	14	3	3	3	3	3	15
14	13	0	2	2	2	2	8
15	14	3	3	3	3	3	15
16	14	3	3	2	3	2	13
17	16	3	3	3	3	3	15
18	13	3	2	0	0	3	8
19	15	3	3	3	3	2	14
20	15	3	3	3	3	3	15
21	15	3	3	3	3	3	15
22	15	3	3	3	3	3	15
23	15	3	3	3	3	3	15
24	15	3	3	3	3	3	15
25	15	3	3	3	3	3	15
26	15	3	3	3	3	3	15
27	15	3	3	3	3	3	15

ны такие структуры мозга, как таламус и базальные ганглии, относительно речи они выполняют функцию регулирования темпо-ритмической организации речевоспроизведения, высоты голоса, его громкости [10]. Поражение базальных ганглиев приводит к нарушению мышечного тонуса, в том числе к иннервации мышц артикуляционного аппарата [10, 11]. Следствием внутриутробного кислородного голодания, что свойственно и врожденным порокам сердца, является поражение указанных выше структур: базальных ганглиев, мозжечка и ствола головного мозга, лобных и височных отделов головного мозга. Данные повреждения обуславливают в дальнейшем развитии ребенка нарушения со стороны моторных, когнитивных, психических и речевых (алалия) расстройств [10].

Попытки зафиксировать и систематизировать все выявленные ранее нарушения рецептивной и экспрессивной речи на фоне течения ВПС проводились неоднократно разными учеными, но в исследования включали в основном детей раннего возраста [10]. Подростки не раз являлись объектом собственных исследований на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, и связь врожденных сердечно-сосудистых заболеваний с когнитивными и речевыми нарушениями была также ранее доказана отечественными и зарубежными коллегами.

Проведено исследование связности речи у подростков с ВПС, результаты были сопоставлены с таковыми у условно здоровых сверстников. Полученные данные показали, что критерий смысловой адекватности ($p = 0{,}00016$), возможности программирования текста ($p = 0{,}00002$), грамматического ($p = 0{,}00067$) и лексического оформления ($p = 0{,}00005$) был выше у условно здоровых, чем у оперированных по поводу ВПС детей [12].

Проведен компаративный анализ экспрессивной и рецептивной речи детей младшего школьного возраста, оперированных по поводу септальных врожденных пороков сердца. Результаты исследования показали, что 82% детей с ВПС имели нарушения речевого развития: у 56% отмечены общие нарушения, у 26 – задержка речевого развития [13]. Отдельно исследован феномен задержки развития слухоречевой памяти у детей с ВПС и выявлено, что в 80% случаев данная функция продолжает страдать на фоне нормализации внутрисердечной

Таблица 5. Моторная реализация высказывания на уровне серийной организации речевых движений и особенности фонематического восприятия у детей с ВПС
Table 5. Motor implementation of utterances at the level of serial organization of speech movements and features of phonemic perception in children with congenital heart defects

№	Возраст / Age	би-ба-бо – бо-ба-би / bi-ba-bo – bo-ba-bi	ма-на-на – на-ма-на / ma-na-na – na-ma-na	па-па-ба – ба-па-ба	за-за-жа – жа-за-за / za-za-ga – ga-za-za	ла-ра-ла / la-ra-la	Общий балл / Overall scrore
1	15	3	3	3	3	0	14
2	13	2	2	0	2	0	6
3	13	3	3	3	0	3	12
4	14	3	3	3	3	3	15
5	14	3	3	3	3	0	12
6	14	3	3	3	0	3	12
7	14	3	3	3	0	3	12
8	16	3	3	0	3	3	12
9	15	3	3	2	0	0	8
10	15	3	3	3	2	3	14
11	15	2	3	3	3	0	11
12	15	3	3	3	3	3	15
13	14	3	2	3	3	0	11
14	13	0	0	0	2	0	2
15	14	3	3	3	3	3	15
16	14	3	0	0	0	0	3
17	16	3	3	3	3	3	15
18	13	0	3	0	0	3	6
19	15	0	3	0	3	0	6
20	15	3	3	3	3	3	15
21	15	3	3	0	0	3	9
22	15	3	3	3	0	3	15
23	15	3	0	3	3	3	12
24	15	3	3	3	3	3	15
25	15	3	3	3	3	3	15
26	15	3	3	3	0	3	12
27	15	3	3	3	0	3	12

гемодинамики и отсутствия проявлений сердечной недостаточности [14].

Отдельно проведено исследование сформированности грамматического строя речи у детей подросткового возраста в раннем периоде после радикального кардиохирургического лечения септальных пороков сердца и выявлено, что грамматический строй у данной когорты пациентов сформирован недостаточно, при этом наибольшие трудности выявлены при изменении формы слов. Самый низкий средний балл был получен при выполнении задания подбора соответствующего предлога в предложении и при верификации ошибки в предложениях. Наибольший успех выполнения отмечен для заданий повтора зачитанных предложений и завершения незаконченных предложений [15].

Несмотря на доказанный эффект сердечно-сосудистых заболеваний на речевое развитие юных пациентов, моторные нарушения у подростков с операцией по поводу врожденного порока сердца в анамнезе не становились объектом научных исследований. В данном исследовании респонденты нижней возрастной границы стабильно выдавали более низкий результат. Тест на сформированность слоговой и звуковой структуры слова не вызвал затруднений, однако задание на воспроизведение слогов вызвало значительные трудности, что позволяет говорить о проблемах на уровне серийной организации речевых движений и фонематического восприятия. Подростки с ВПС успешно повторяли последовательности слов, но ошибались, когда требовалось повторить последовательность бессмысленных слогов. Впрочем, данный факт может объясняться и с точки зрения смысловой теории памяти: осмысленное запоминание всегда точнее [16].

Поскольку диагностические замеры проводились после операции и отсутствуют данные о развитии моторных функций высказывания у подростков до операции, можно предположить, что регресс и нарушения моторной реализации высказывания у респондентов, прооперированных по поводу ВПС, могут наблюдаться в связи со стрессом на фоне пройденного оперативного вмешательства, с другой стороны, могут быть связанными с адаптационными процессами после операции [15].

Развитие когнитивных и речевых нарушений у детей после кардиохирургических коррекций было выявлено исследованиями на базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева [16–18]. Согласно полученным данным, уровень активной речи детей стал статистически значительно ниже после проведенного хирургического вмешательства по поводу ВПС, чем в дооперационном периоде [16–18].

Задержку нервно-психического развития детей с ВПС (септальные дефекты) доказало исследование Башкирского государственного медицинского университета [17, 19]. У детей основной группы была отмечена задержка развития активной речи, сенсорики и общих двигательных функций [17, 19].

Помимо доказанных факторов, влияющих на развитие когнитивных и речевых нарушений у детей с ВПС, возможно также предположить, что дети, перенесшие операцию на сердце, встречаются с ненормативным кризисом, что может влиять на их эмоциональное состояние. «Инаковость» – «Я не здоров», «Я отличаюсь» – те негативные мысли, с которыми может сталкиваться подросток. Для таких детей может быть свойственно угнетение эмоциональной сферы, развитие тревожных состояний, апатия, или же переизбыток эмоций. Это может быть связано также с тем, что ненормативный кризис накладывается у данной группы детей на кризис подросткового возраста, в ходе которого происходят существенные гормональные и физиологические изменения, наблюдается большая нагрузка на эмоциональную сферу.

С другой стороны, следует обратить внимание также на возможную депривацию социальной сферы или десоциализацию подростка. Длительное нахождение в больнице и дома, ограниченный круг людей (родители, медперсонал), малое количество социальных контактов, нахождение вдали от комфортных домашних условий, отказ от нагрузок как физических, так и социальных – все это обусловливает эмоциональное состояние ребенка, выступая факторами, способствующими стрессу.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничения. Прежде всего это небольшая выборка пациентов, что обусловлено тем, что выбранные пороки сердца (врожденные септальные дефекты) в большинстве случаев оперируются в раннем детстве (1–3 года). Однако данный возраст, в свою очередь, имеет ряд ограничений по исследованию речевого статуса, в связи с чем нами и был сделан выбор в пользу подросткового возраста.

Кроме того, имеется короткий срок наблюдения – госпитальный период, что не дает сведений об отдаленных результатах оперативного вмешательства и развитии речевого статуса таких детей. Также отсутствует четкое представление, что же именно повлияло на задержку исследуемой функции – сам врожденный порок сердца, или же искусственное кровообращение и анестезиологическое пособие. Наконец, в настоящем исследовании не проводилась интерпретация половых различий развития речевого статуса, поскольку группа включала как лиц мужского, так и женского пола, а литературные данные указывают на наличие таковых.

Все вышеперечисленное требует дальнейшего детального изучения, расширение выборки пациентов, в том числе по возрастными половым аспек-

там и изучение отдаленного послеоперационного периода.

Заключение

На сегодняшний день существует большое количество работ, посвященных обобщенным данным о развитии тех или иных когнитивных нарушений у детей разных возрастных категорий с врожденными пороками сердца. Однако для обеспечения персонализированной реабилитации когнитивной сферы ребенка необходимо более детализированное изучение когнитивных функций в целом, и речевых навыков в частности. Выявленные изменения функции звукопроизношения у подростков говорят в пользу необходимости дальнейшего изучения речевого статуса детей с врожденными сердечно-сосудистыми заболеваниями для их раннего выявления и коррекции и повышения уровня качества жизни.

Конфликт интересов

А.А. Румянцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Каменева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Рабкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Ю. Жданова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врождённых пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

ORIGINAL STUDIES

Информация об авторах

Румянцева Александра Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденным пороком сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Каменева Вероника Александровна, доктор филологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденным пороком сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой теории и методики преподавания гуманитарных дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Рабкина Надежда Владимировна, кандидат филологических наук доцент кафедры переводоведения и лингвистики института филологии, иностранных языков и медиакоммуникации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6623-6679

Жданова Светлана Юрьевна, доктор психологических наук, профессор заведующая кафедрой психологии развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5496-0531

Author Information Form

Rumiantseva Alexandra A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Kameneva Veronika A., Grand PhD, Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Theory and Methodology of Teaching Humanitarian Disciplines, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Rabkina Nadezhda V., PhD, Associate Professor at the Department of Translation Studies and Linguistics, Institute of Philology, Foreign Languages and Mediacommunication, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6623-6679

Gdanova Svetlana U., Grand PhD, Professor, Head of the Department of Developmental Psychology, Perm State University, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5496-0531

Вклад авторов в статью

РАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

RAA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КВА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KVA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

РНВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

RNV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЖСЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

GSYu – contribution to the concept and design of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Титлянова Е. С., Хмелькова Е. В. Особенности нарушений звукопроизношения у детей дошкольного возраста с фонетико-фонематическим недоразвитием. Вестник ШГПУ. 2021; 2(50): 175-178. https://doi.org/10.52772/25420291_2021_2_175

2. Филичева, Т.Б. Дети с фонетико-фонематическим недоразвитием. Воспитание и обучение: учеб.-метод. пособие для логопедов и воспитателей. Москва: Гном и Д, 2000. 80 с.

3. Kiran M. Reddy, Pyry Helkkula, Y. Madhu Keerthana, Kasimir Kaitue, Mikko Minkkinen, Heli Tolppanen, Tuomo Nieminen, Paavo Alku, The automatic detection of heart failure using speech signals, Computer Speech & Language. 2021; 69. https://doi.org/10.1016/j.csl.2021.101205.

4. Задумова Н. П., Мазакина Н. А. Механизмы нарушений звукопроизношения у детей 7-8 лет с общим недоразвитием речи. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2019; 8(2): 85-88. DOI: 10.26140/anip-2019-0802-0019

5. Григорьева О. Ф., Никифорова Л. В., Черкашина А. В. Коррекция нарушения звукопроизношения у старших дошкольников с фонетико-фонематическим недоразвитием речи. Вестник Кемеровского государственного университета. Серия: Гуманитарные и общественные науки. 2021; 5(3): 191-200. https://doi. Org/10.21603/2542-1840-2021-5-3-191-200

6. Жулина Е. В., and Солнцева Т. В. Экспериментальное исследование нарушения звукопроизношения у дошкольников с дизартрией. Проблемы современного педагогического образования.2019; 64(4): 66-69. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-narusheniya-zvukoproiznosheniya-u-doshkolnikov-s-dizartriey

7. Дефект межпредсердной перегородки. Клинические рекомендации, 2023.

8. Дефект межжелудочковой перегородки. Клинические рекомендации, 2024.

9. Фотекова Т.А., Ахутина Т.В. Состояние вербальных и невербальных функций при общем недоразвитии речи и задержке психического развития: нейропсихологический анализ. Автореф.дисс. докт.мед.наук. М; 2003

10. Буракова И.В. Причины задержки речевого развития детей раннего возраста: теория и практика. Общество: социология, психология, педагогика. 2024; 1(11): 106-111 URL: https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-zaderzhki-rechevogo-razvitiya-detey-rannego-vozrasta-teoriya-i-praktika

11. Ньокиктьен Ч. Детская поведенческая неврология: в 2 т. М., 2010. Т. 2. 336 с.

12. Румянцева А.А., Ивкин А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В. Речевой статус подростков с врожденными пороками сердца после радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения. Педиатрия Восточная Европа. 2025;13(1):44–54. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.002

13. Румянцева А.А., Каменева В.А. КОМПАРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЦЕПТИВНОЙ И ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С СЕПТАЛЬНЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S):6-12. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-4S-6-12

14. Румянцева А.А., Каменева В.А. НАРУШЕНИЕ СЛУХОРЕЧЕВОЙ ПАМЯТИ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1):138-143. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143

15. Румянцева А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В. РЕЧЬ КАК ОСНОВНАЯ КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА: ИЗУЧЕНИЕ СФОРМИРОВАННОСТИ ГРАММАТИЧЕСКОГО СТРОЯ РЕЧИ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S):29-37. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-29-37

16. Волченко Н.С. ОСОБЕННОСТИ ВНИМАНИЯ И ПАМЯТИ В ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ. Инновационные аспекты развития науки и техники. 2021; 2: 366-370 URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vnimaniya-i-pamyati-v-yunosheskom-vozraste.

17. Шаповал И.А. Методы изучения и диагностики отклоняющегося развития: учебное пособие. М.: ТЦ Сфера, 2005. С. 320.

18. Румянцева А.А,,, Каменева В. А.,, Болгова И. В. КОГНИТИВНЫЙ ПОРТРЕТ РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА: НЕОБХОДИМОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. МиД. 2024; 3(98): С. 4-12 URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnyy-portret-rebenka-s-vrozhdennym-porokom-serdtsa-neobhodimost-mezhdistsiplinarnogo-podhoda-literaturnyy-obzor

19. Киселева М.Г. Особенности психического развития детей раннего возраста с врожденным пороком сердца. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2016; 5(4): 358-361. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-psihicheskogo-razvitiya-detey-rannego-vozrasta-s-vrozhdennyi-porokom-serdtsa.

REFERENCES

1. Titlyanova E. S., Khmelkova E. V. Features of sound pronunciation disorders in preschool children with phonetic and phonemic underdevelopment. Bulletin of ShGPU. 2021; 2(50): 175-178. (in Russ) https://doi.org/10.52772/25420291_2021_2_175

2. Filicheva, T.B. Children with phonetic and phonemic underdevelopment. Education and training: a teaching aid for speech therapists and educators. Moscow: Gnome i D, 2000. 80 p. (in Russ)

3. Kiran M. Reddy, Pyry Helkkula, Y. Madhu Keerthana,

Kasimir Kaitue, Mikko Minkkinen, Heli Tolppanen, Tuomo Nieminen, Paavo Alku, The automatic detection of heart failure using speech signals, Computer Speech & Language. 2021; 69. https://doi.org/10.1016/j.csl.2021.101205.

4. Zadumova N. P., Mazakina N. A. Mechanisms of sound pronunciation disorders in 7-8-year-old children with general speech underdevelopment. Azimuth of scientific research: pedagogy and psychology. 2019; 8(2): 85-88. (in Russ) DOI: 10.26140/anip-2019-0802-0019

5. Grigorieva O. F., Nikiforova L. V., Cherkashina A. V. Correction of pronunciation disorders in senior preschool children with phonetic and phonemic speech underdevelopment. Bulletin of Kemerovo State University. Series: Humanities and Social Sciences. 2021; 5(3): 191-200. (in Russ) https://doi.Org/10.21603/2542-1840-2021-5-3-191-200

6. Zhulina E. V., and Solntseva T. V. Experimental study of pronunciation disorders in preschool children with dysarthria. Problems of modern pedagogical education. 2019; 64(4): 66-69. (in Russ) URL: https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-narusheniya-zvukoproiznosheniya-u-doshkolnikov-s-dizartriey

7. Atrial septal defect. Clinical guidelines, 2023. (in Russ)

8. Ventricular septal defect. Clinical guidelines, 2024. (in Russ)

9. Fotekova, T.A. Sostoyanie verbalnih i neverbalnih funkcii pri nedorazvitii rechi i zadergke psihicheskogo razvitia [dissertation] Moscow; 2003 (In Russ.).

10. Burakova I.V. Causes of delayed speech development in young children: theory and practice. Society: Sociology, Psychology, Pedagogy. 2024; 1(11): 106–111 (in Russ) URL: https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-zaderzhki-rechevogo-razvitiya-detey-rannego-vozrasta-teoriya-i-praktika

11. Nyokiktjen C. Child behavioral neurology: in 2 volumes. M., 2010. Vol. 2. 336 p. (in Russ)

12. Rumyantseva A.A., Ivkin A.A., Kameneva V.A., Potapova N.V. Speech status of adolescents with congenital heart defects after radical correction under artificial circulation. Pediatrics Eastern Europe. 2025;13(1):44–54 (in Russ) https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.002

13. Rumyantseva A.A., Kameneva V.A. COMPARATIVE ANALYSIS OF RECEPTIVE AND EXPRESSIVE SPEECH INDICATORS IN PRIMARY SCHOOLCHILDREN WITH SEPTAL CONGENITAL HEART DEFECTS. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S):6-12. (in Russ) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-4S-6-12

14. Rumiantseva A.A., Kameneva V.A. AUDITORY AND VERBAL MEMORY DISORDER IN YOUNG SCHOOLCHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1):138-143. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143

15. Rumyantseva A.A., Kameneva V.A., Potapova N.V. SPEECH AS THE MAIN COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECT: A STUDY OF THE FORMATION OF THE GRAMMATICAL STRUCTURE OF SPEECH. Complex issues of cardiovascular diseases. 2024;13(4S):29-37. (in Russ) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-29-37

16. Volchenko N.S. FEATURES OF ATTENTION AND MEMORY IN ADOLESCENCE. Innovative Aspects of Science and Technology Development. 2021; 2: 366–370. (in Russ) https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vnimaniya-i-pamyati-v-yunosheskom-vozraste

17. Shapoval IA. Methods for studying and diagnosing deviant development: a textbook. M: TTs Sfera, 2005. 320 p. (in Russ)

18. Rumyantseva A.A., Kameneva V.A., Bolgova I.V. Cognitive portrait of a child with congenital heart defect: the need for an interdisciplinary approach. Literature review. Med. 2024; 3(98): pp. 4-12 (in Russ) https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnyy-portret-rebenka-s-vrozhdennym-porokom-serdtsa-neobhodimost-mezhdistsiplinarnogo-podhoda-literaturnyy-obzor

19. Kiseleva MG. Features of mental development of infants with congenital heart disease. Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology. 2016; 5(4): 358-361. (in Russ) https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-psihicheskogo-razvitiya-detey-rannego-vozrasta-s-vrozhdennyi-porokom-serdtsa.

Для цитирования: *Румянцева А.А., Каменева В.А., Рабкина Н.В., Жданова С.Ю. Нарушения моторной реализации высказывания у подростков после радикальной коррекции врожденных пороков сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 204-215. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-204-215*

To cite: *Rumiantseva A.A., Kameneva V.A., Rabkina N.V., Gdanova S.U. Disorders of motor implementation of utterance in adolescents after radical correction of congenital heart defects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 204-215. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-204-215*

УДК 616.1: [616.1+314.4]:504.75.05
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-216-227

АНАЛИЗ СОСТАВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ЕГО АССОЦИАЦИИ С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЙОНА ПРОЖИВАНИЯ

Д.П. Цыганкова[1], Е.Д. Баздырев[1], Д.А. Цыганков[2], С.В. Мирошниченко[1], А.Г. Неешпапа[1], В.Н. Каретникова[1], К.Е. Кривошапова[1], Е.А. Воронина[3], О.Л. Барбараш[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Загрязнение атмосферного воздуха является одним из ключевых факторов, существенно влияющих на показатели заболеваемости и смертности. В статье представлена оценка загрязнения района проживания и анализ ассоциаций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе с развитием неблагоприятных событий.

Цель	Оценить уровень загрязненности районов проживания и выявить ассоциации аэрополлютантов атмосферного воздуха (АВ), с развитием неблагоприятных событий.
Материалы и методы	Уровень загрязняющих веществ АВ анализировались за период 2009–2020 г. Для анализа связи аэрополлютантов с риском развития неблагоприятных событий было включено 2 982 респондента. В качестве неблагоприятных событий оценивали новые случаи дислипидемии, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта, нарушения ритма, нестабильную стенокардию, проведение реваскуляризирующих процедур, декомпенсацию и/или верификацию хронической сердечной недостаточности, госпитализацию по поводу кардиальной патологии, смерть.
Результаты	Уровень загрязнения АВ преимущественно расценивается как высокий. К наиболее частым примесям, превышающим ПДК, отнесены бензапирен, диоксид азота, формальдегид и взвешенные вещества. Уровень загрязняющих веществ несколько ниже в сельских районах по сравнению со всеми районами города. Более выраженный уровнем загрязнения был в Заводском и Кировском, в меньшей степени – Ленинском и Центральном районах. На проспективном этапе, несмотря на отсутствие различий по частоте развития инфаркта, инсульта, нарушений ритма, смерти по кардиоваскулярным причинам, были получены статистически значимые различия по объединению вышеуказанных случаев. Выявлен более неблагоприятный профиль у респондентов, проживающих в Ленинском районе. У жителей села, Рудничного района – более благоприятный профиль, в Заводском и Кировском районах – наоборот. При анализе латентных факторов, характеризующие совокупность загрязняющих веществ, оказывающих наибольшее влияние на состояние здоровья выявлены ассоциации между составом примесей атмосферного воздуха и развитием неблагоприятных исходов в проспективном наблюдении.
Заключение	Состояние АВ в районах проживания оценено как неблагоприятное; содержание примесей в атмосферном воздухе ассоциируется с появлением новых случаев гипертонии, дислипидемии, диабета и ожирения у ранее здоровых лиц, а также с риском развития новых случаев всех сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова Экология • Аэрополлютанты • Загрязнение атмосферного воздуха • Окружающая среда • Качество воздуха • Экологическое воздействие • Неблагоприятные события

Поступила в редакцию: *03.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *25.11.2025;* ***принята к печати:*** *18.12.2025*

Для корреспонденции: *Дарья Павловна Цыганкова, darjapavlovna2014@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Darya P. Tsygankova, darjapavlovna2014@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

ANALYSIS OF ATMOSPHERIC AIR COMPOSITION AND ITS ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF ADVERSE EVENTS DEPENDING ON THE AREA OF RESIDENCE

D.P. Tsygankova[1], E.D. Bazdyrev[1], D.A. Tsygankov[2], S.V. Miroshnichenko[1], A.G. Neeshpapa[1], V.N. Karetnikova[1], K.E. Krivoshapova[1], E.A. Voronina[3], O.L. Barbarash[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• Atmospheric air pollution is one of the key factors that significantly affect morbidity and mortality rates. The article presents an assessment of the pollution of residential areas and an analysis of the associations of air pollutants with the development of adverse events.

Aim	To assess the level of pollution in residential areas and identify associations between airborne air pollutants and adverse events.
Methods	Airborne air pollutant levels were analyzed for the period 2009–2020. A total of 2,982 respondents were included in the study to analyze the association between airborne pollutants and the risk of adverse events. Adverse events were assessed as new cases of dyslipidemia, obesity, diabetes, hypertension, myocardial infarction, stroke, arrhythmia, unstable angina, revascularisation procedures, decompensation and/or verification of chronic heart failure, hospitalization for cardiac pathology, and death.
Results	Airborne air pollution levels are predominantly considered high. The most common contaminants exceeding the maximum permissible concentrations include benzopyrene, nitrogen dioxide, formaldehyde, and suspended solids. Pollutant levels were somewhat lower in rural areas compared to all city districts. Pollution levels were more pronounced in the Zavodskoy and Kirovsky districts, and to a lesser extent in the Leninsky and Tsentralny districts. At the prospective stage, despite the absence of differences in the incidence of heart attack, stroke, arrhythmia, or cardiovascular death, statistically significant differences were observed when combining the above-mentioned cases. A more unfavorable profile was revealed among respondents living in the Leninsky district. Residents of the village and Rudnichny district had a more favorable profile, while the opposite was true in the Zavodskoy and Kirovsky districts. An analysis of latent factors characterizing the combination of pollutants with the greatest impact on health revealed associations between the composition of atmospheric impurities and the development of adverse outcomes in prospective observation.
Conclusion	The air quality in the districts of residence was assessed as unfavorable; The content of impurities in atmospheric air is associated with the occurrence of new cases of hypertension, dyslipidemia, diabetes and obesity in previously healthy individuals, as well as with the risk of developing new cases of all cardiovascular events.

Keywords	Ecology • Airborne pollutants • Atmospheric air pollution • Environment • Air quality • Environmental impact • Adverse events

Received: *03.11.2025;* ***received in revised form:*** *25.11.2025;* ***accepted:*** *18.12.2025*

Список сокращений

BaP – benzopyrene
CI – confidence interval
CO – carbon monoxide
CVD – cardiovascular diseases
FDH – ammonia, formaldehyde
MPC – maximum permissible concentration
NO – nitrogen oxide
NO2 – nitrogen dioxide
OR – odds ratio
SO2 – sulfur dioxide
SS – suspended solids

Introduction

Atmospheric air pollution is one of the key factors that significantly affect morbidity and mortality rates. Despite the fact that air pollution carries a relatively lower risk compared to traditional factors (such as tobacco smoking, high blood lipids, high blood pressure, etc.), it remains a serious issue for public healthcare due to its global spread. Some studies emphasize that the environmental factor surpasses other modifiable risks (insufficient physical activity, unbalanced diet with excessive salt intake and elevated cholesterol) in terms of the degree of impact on human health [1].

Anthropogenic sources of air pollution include vehicles powered by diesel and gasoline, industrial emissions, coal-based energy production, as well as indoor and household pollution (cooking, smoking) [2, 3]. Atmospheric air pollution is a multicomponent mixture of solid particles and gaseous substances. Solid particles, known as aerosols, vary in size and chemical composition, and may contain metals, elemental carbon, organic and inorganic compounds such as nitrates and sulfates, as well as other impurities. There are many studies demonstrating the negative impact of fine particulate matter on cardiovascular health [4–6], but there are fewer studies on the effect of gaseous substances in air on cardiovascular outcomes and they are limited to the analysis of ozone. Even though gaseous pollutants are clearly associated with lung diseases, they can also have adverse effects on the cardiovascular system [7].

Everyday population is being exposed to the air pollutant complex present in the atmospheric air. The formation of this complex is due to the influence of local and regional sources of pollution, meteorological conditions, as well as anthropogenic factors such as urban development and vegetation. According to the results of the Global Burden of Disease study, about 60% of all morbidity and mortality cases associated with air pollution are represented by cardiovascular diseases (CVD). Large-scale epidemiological studies conducted in various regions of the world have established a statistically significant correlation between the level of air pollution and an increased risk of developing diseases such as arterial hypertension, diabetes mellitus and calcification of the coronary arteries. Moreover, an increase in the concentration of pollutants in the atmosphere correlates with an increase in the incidence of coronary artery disease, stroke, chronic heart failure, and an increase in mortality from these pathologies [8–11].

Air pollution is not an isolated event, it is part of a complex system influenced by many other external environmental factors interacting with internal biological factors and predisposition that ultimately determines the cardiovascular and metabolic consequences. It is necessary to develop reliable approaches to minimize negative impact on climate change and limit the harmful effects of air pollution while focusing on the most vulnerable groups of the population [12]. The concept of “One Health” has acquired key importance in public healthcare, emphasizing strong relationship between population health and the environment [13], so its implementation will make it possible to effectively solve large-scale problems in healthcare that go beyond the usual framework and require interdisciplinary approach.

The **aim of this study** was to assess the air pollution in residential areas and analyze the associations between airborne pollutants and the development of adverse events.

Methods

The object of the study was the adult population. The research was conducted in the large industrial center of Western Siberia, a subject of the Russian Federation. The unit of study is a participant of the epidemiological study. The sample consisted of 2.998 participants of the “Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation” (ESSE-RF) study (n = 1.555) and “Prospective Urban Rural Epidemiology” (PURE) study (n = 1.443), 16 respondents were removed due to missing data. Overall, 2.982 people were included in the final analysis. In accordance with the study design, the baseline (2012–2016) and four prospective follow-ups (2015, 2017, 2019, 2021) were completed according to the research protocols.

During the baseline follow-up, our specialists collected and evaluated clinical and anamnestic data on cardiovascular risk factors, concomitant diseases, air pollution, and the area of residence. During the prospective follow-up, the specialists assessed respondents` cardiovascular risk factors, previously undiagnosed circulatory system diseases, oncological diseases, cardiovascular risk factors (dyslipidemia, obesity), adverse cardiovascular events, in particular new onset of hypertension, myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation paroxysm, unstable angina, revascularisation procedures, decompensated and/or verified chronic heart failure, hospitalization for CVD, death.

The environmental factor assessment included an analysis of air pollution from stationary sources for the period 2009–2020. The assessment of air quality was carried out using official reports. The analysis included the average annual concentrations of the following pollutants: suspended solids (SS), sulfur dioxide (SO2), carbon monoxide (CO), nitrogen oxide (NO), nitrogen dioxide (NO2), phenol, hydrochloride, black carbon (soot), ammonia, formaldehyde (FDH), benzopyrene (BaP). The authors analyzed concentrations of

these airborne pollutants using the data of regular measurements of air impurities made by environmental monitoring posts, taking into account the area of residence. Due to the lack of regular monitoring of air pollutants for rural areas, the authors used data obtained by calculation.

The majority of the studied population was made up of urban residents who were three times more numerous compared to residents of rural areas. Respondents were divided into different districts groups based on the residential address. The number of men and women in the analyzed areas was approximately equal.

The average age of 2 982 respondents was 52 years, the predominant gender was female, the characteristics of the respondents are presented in Table 1.

Compliance with ethical standards

Data of the two following epidemiological studies were used for publication: "Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation" (ESSE-RF) study and "Prospective Urban Rural Epidemiology" (PURE) study. The research protocol received approval by the Institutional Review Boards both for the PURE study (extract from the Protocol of the Institutional Review Board of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 12 dated July 10, 2015) and for the ESSE-RF study (extract from the Protocol of the National Review Board No. 107-03/12 dated July 03, 2012 of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine). The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Prior to being included in the study, all respondents signed an informed consent form.

Statistical data processing

Statistical processing of the results was carried out using the "Statistica 6.0" software dated 31.03.2010 №AXXR003E608729FAN10. The Kolmogorov–Smirnov test was applied to test for a normal distribution. Quantitative variables were represented as medians, percentiles [Me (Q25; Q75)] were used as dispersion measures, and percentages (%) were used to describe qualitative variables. To compare quantitative variables (baseline and prospective indicators) the authors used Mann-Whitney, Kruskal–Wallis, and Wilcoxon tests; to compare qualitative indicators we used Pearson`s chi-squared test (with Yates' correction for small groups). Factor analysis using the principal component method was used to identify latent factors. The relationship between factors influencing adverse outcomes and air pollutants was assessed using logistic regression analysis. The presence and strength of relationship were assessed by the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI). The significance level when testing statistical hypotheses in the study was < 0.05.

Results

The level of pollution in the urban area for the period 2009–2020 is assessed as high, taking into account the total atmospheric pollution index, which is calculated for the five most common pollutants (SS, SO2, CO, NO2 and FDH) and their hazard class, quality standard and average levels of air pollution. It was very high in 2012, and increased even more in 2014.

It is rather difficult to draw a conclusion on the number of impurities in the air in rural areas because the average annual concentrations for the pollutants in these locations were calculated based on a one-time measurement, according to the official data provided. Moreover, some air pollutants were mentioned in the reports at all. However, when comparing the median concentrations of air impurities, the content of NO (0.0369 versus 0.0400 mg/m^3) and NO2 (0.0371 versus 0.0564 mg/m^3), as well as BaP (0.000002 versus 0.000003 mg/m^3) was lower in rural areas compared to urban areas. At the same time, the concentration of SS (0.1882 versus 0.04800 mg/m^3), SO2 (0.017880 versus 0.005050 mg/m^3) and FDH (0.0160 versus 0.0065 mg/m^3) in rural areas exceeded the concentrations of same pollutants in urban areas.

During the analyzed period (2009–2020), BaP, FDH, NO2 and soot were the main pollutants in the urban area that exceeded the maximum permissible

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the respondents

Clinical and anamnestic characteristics	Number of responders, n = 2 982
Age, years, Me (Q25; Q75)	52.0 (41.5; 59.0)
Male/Female, n (%)	1 074 (36)/1 908 (64)
Smoking, n (%)	1 380 (46.3)
Alcohol consumption, n (%)	1602 (53.7)
Body mass index, kg/m^2, Me (Q25; Q75)	28 (24.0; 31.0)
Stable angina pectoris, n (%)	539 (18.1)
Prior myocardial infarction, n (%)	155 (5.2)
Prior stroke, n (%)	125 (4.2)
Cardiac arrhythmias, n (%)	387 (13)
Arterial hypertension, n (%)	2 056 (68.9)
Chronic heart failure, n (%)	199 (6.7)
Obesity, n (%)	1 151 (38.6)
Overweight, n (%)	893 (29.9)
Type 2 diabetes mellitus, n (%)	199 (6.7)
Carbohydrate metabolism disorders, n (%)	665 (22.3)
Lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma), n (%)	354 (11.9)
Dyslipidemia, n (%)	1 446 (48.5)
Oncological diseases, n (%)	131 (4.4)

concentrations (MPC), the medians of which exceeded MPC (Table 2).

It should be noted that only BaP exceeded MPC throughout the whole analyzed period, whereas FDH exceeded MPC from 2009 to 2013, NO2 from 2009 to 2015 and in 2019, and soot in the first three years of the analyzed period. Assessing the situation in the urban area as a whole, there was a more than 15-fold decrease in the concentration of soot, 2.3-fold decrease in NO and dioxide, and 2-fold decrease in ammonia and hydrochloride ($p < 0.0001$). There was a slightly lower and statistically significant 1.7 times decrease in NO, and 1.2–1.3 times decrease in phenol, SO2 and BaP ($p = 0.0001$). Moreover, there was a 1.5-fold increase in the concentration of SS and a 1.7-fold increase in FDH ($p < 0.0001$).

FDH reached the maximum one-time concentration exceeding MPC by 1.4 times in 2009 and 2012 in the Leninsky city district. Despite the fact that the average annual concentration of phenol in this urban area in 2014 and 2017 did not exceed MPC, highest one-time concentrations of phenol exceeded MPC by 3.7 and 2.3 times, respectively. Similarly, the concentration of soot exceeded MPC by 2.9 times in 2015. The Leninsky city district had a statistically significant decrease in the concentration of NO by 5.3 times over the entire period ($p < 0.0001$), SS by 2 times ($p < 0.0001$), ammonia by 2.3 times ($p < 0.0001$), BaP by 3 times ($p < 0.0001$), SO2 and phenol by 13 times ($p < 0.0001$), soot by 14 times ($p < 0.0001$), and a decrease in the concentration of hydrochloride from 0.04 to 0.00022 mg/m^3 ($p = 0.0002$). Moreover, there was an increase in the level of pollution via impurities such as NO2 (by 1.3 times, $p < 0.0001$) and FDH (by 1.6 times, $p < 0.0001$).

In the Central city district NO exceeded maximum permissible one-time concentration in 2013 (MPC exceeded by 1.6 times), as well as NO2 (MPC exceeded by 2.3 times) and SS (MPC exceeded by 2.8) in 2015, soot (MPC exceeded by 6.2 times) and NO2 (MPC exceeded by 1.1 times) in 2016. In addition, BaP reached the maximum monthly average concentration, exceeding MPC by 9.7 times in 2014. There was a statistically significant decrease in the concentration of NO by 9 times over the entire period ($p < 0.0001$), hydrochloride by 2.7 times ($p < 0.0001$), phenol and hydrochloride by 1.7 times ($p < 0.0001$), ammonia ($p < 0.0001$), SO2 ($p < 0.0001$) and BaP by 1.3 times ($p < 0.0001$). At the same time, the concentration of NO2 increased by 2 times ($p < 0.0001$), SS by 1.6 times ($p < 0.0001$) and FDH by 1.7 times ($p < 0.0001$).

Table 2. Air pollutants exceeding the maximum permissible concentration in the urban area for the period of 2009–2020

Year	Pollutants (MPC)			
	Benzopyrene	Formaldehyde	Nitrogen dioxide	Black carbon
2009	2.9	1.1	1.8	1.1
2010	3.4	1.1	1.5	1.1
2011	3.3	2.7	1.5	1.2
2012	3.1	3.3	1.6	N
2013	2.4	3.2	1.3	N
2014	1.5	N	1.5	N
2015	2.1	N	1.5	N
2016	2.1	N	N	N
2017	3.1	N	N	N
2018	3.4	N	N	N
2019	2.7	N	1,1	N
2020	2.9	N	N	N

Note: *N – MPC is not exceeded.*

In the Rudnichny city district, despite the fact that the average annual concentration of CO, NO2, and FDH did not exceed MPC in 2017–2019, the following pollutants exceeded the maximum permissible one-time concentrations and MPC repeatedly: CO exceeded MPC by 1.7 times in 2017, NO2 exceeded MPC by 3 times, FDH exceeded MPC by 1.7 times, and CO exceeded MPC by 2.4 times in 2018, NO exceeded MPC by 2 times in 2019. Statistically significant decrease in the concentration of ammonia by 46 times ($p < 0.0001$), soot by 17 times ($p < 0.0001$), BaP by almost four times, hydrochloride, NO and NO2, FDH and CO by more than two times (p from 0.00012 to < 0.0001). There was a slightly lower decrease in phenol (1.5 times) and SO2 (1.3 times). Moreover, there was a negative trend regarding the concentration of SS, the median of which increased more than fourfold (4.2 times, $p < 0.0001$).

In the Zavodsky city district the average annual concentration of NO2 increased with time (MPC exceeded by 2.4 times in 2009, by 2 times in 2010, by 2.2 times in 2011, by 2 times in 2012, by 1.8 times in 2013, by 1.5 times in 2015 and 2016, by 2 times in 2017). Whereas BaP (MPC exceeded by 6.1 times in 2009, by 7.4 times in 2010, by 18 times in 2011, by 11 times in 2012) and FDH (MPC exceeded by 1.3 times in 2013) reached the maximum monthly average concentrations. The maximum one-time concentrations of soot exceeded MPC by 4.7 times in 2009, by 4.5 times in 2011, by 3.8 times in 2012, NO2 exceeded MPC by 2.4 times in 2019, and FDH exceeded MPC by 1.1 times in 2014. The most favorable years from the point of view of lower pollution levels were 2018 and 2020, when there were no MPC excesses. Estimating the concentrations of impurities in the air, we noted an increase in the concentration of SO2 by 2.8 times, FDH by 2.2 times, phenol by 1.4 times and SS by 1.3 times ($p < 0.0001$). However, the level of soot decreased statistically significantly by 10 times, ammonia by more than two times (2.3 times, $p < 0.0001$), NO and NO2, hydrochloride, BaP, and CO by 1.3 to 1.8 times.

The Kirovsky city district had the maximum of all the average monthly concentrations (MPC exceeded by 20.4 times in 2015, by 13.9 times in 2016, by 19.8 times in 2017, by 10 times in 2018, by 14.6 times in 2019), with BaP having the maximum one-

time concentration (MPC exceeded by 5.2 times in 2013). In addition, the following pollutants reached the maximum one-time concentrations: NO2 (MPC exceeded by 4.3 times in 2012, by 2.9 times in 2014, by 2.7 times in 2020), soot (MPC exceeded by 3.5 times in 2013), SS (MPC exceeded by 3.0 times in 2017, by 2.4 times in 2019) and NO (MPC exceeded by 1.8 times in 2020). The Kirovsky city district had a decrease in the concentration of NO, NO2, ammonia, and SO2 over the entire period, however, changes in this indicator as a whole were statistically insignificant ($p = 1.00$). On the other hand, a decrease in soot concentration by 13 times ($p < 0.0001$) was statistically significant. At the same time, there was a 3.5-fold increase in SS, 1.7-fold increase in FDH ($p < 0.0001$).

During 2009–2014, the average annual concentrations of BaP decreased by 2.3 times, soot decreased by 1.6 times, whereas NO2 remained within values exceeding MPC by 1.3–1.6 times. The average annual concentrations of FDH over this period varied unevenly: the maximum concentration in 2012 exceeded MPC by 3.3 times, the minimum in 2014 exceeded MPC by 0.8 times. A sharp decrease in the average annual concentration of FDH in 2014 was associated with the introduction of new sanitary and hygienic standards for air impurities. For the period 2015–2020 the average annual concentration of BaP increased by 1.4 times, SS by 1.3 times; NO2 decreased by 1.3 times. Thus, the level of air pollution in the city for the period 2009–2020 is regarded as high. BaP, NO2, FDH and SS has been classified as the most frequent air impurities exceeding MPC during the analyzed period. Among the administrative districts of the city, the Zavodsky and Kirovsky city districts have been deemed as the most unfavorable districts with a pronounced level of air pollutants. The Leninsky and Central city districts turned out to be relatively safe, where rare MPC excesses are associated with certain substances such as FDH and phenol.

Despite the limited official data on the level of pollution in rural areas, the air quality was characterized by lower concentrations of NO, NO2, and BaP compared with the indicators of the urban area as a whole. However, one can note a higher content of SS, SO2 and FDH, which does not allow us to unequivocally assert better air quality in rural areas over urban areas, since there are multidirectional trends in pollution.

Taking into account the selected residential areas, comparative analysis results showed that there were significant differences in concentrations of air pollutants between urban and rural areas. In general, levels of pollutants were slightly lower in rural areas compared to all urban areas. This is due to the lower number of industrial enterprises, traffic flows and other anthropogenic environmental factors in rural areas. In addition, there were differences in changes in concentrations of individual pollutants within urban areas – for example, a significant reduction in the levels of certain toxic components (such as soot, ammonia, BaP) was associated with an increase in the content of other potentially dangerous compounds (FDH, SS).

According to the baseline clinical and anamnestic characteristics of the respondents, taking into account the area of residence, there were no statistically significant differences between them at baseline, with the exception of the frequency of alcohol consumption and overweight or obesity cases. Thus, the largest percentage of people who consume alcohol reside in the Leninsky (34.89%) and Rudnichny (24.78%) city districts, rural areas (24.03%), slightly less in the Central city district (15.11%). The lowest percentage of alcohol drinkers live in the Zavodsky and Kirovsky districts (1% and 0.19%, respectively, $p = 0.0000$). A similar situation can be seen in case with the incidence of overweight and obesity (Leninsky city district 36.89%, Rudnichny city district 24.32%, rural area (25.78%), Central city district 12.18%, Zavodsky city district 0.88%, and Kirovsky city district 0.15%, $p = 0.00000$).

During the prospective follow-up, the development of the analyzed adverse events for individual nosologies did not show statistical differences when taking into account the area of residence, with the exception of new onset of hypertension, angina pectoris, heart failure, diabetes, cancer, and the frequency of hospitalizations due to circulatory system diseases. Despite the absence of differences in the incidence of myocardial infarction, stroke, rhythm disturbances, and death from cardiovascular causes, statistically significant differences were obtained for the composite endpoint combining the above-mentioned cases (Table 3). The authors noticed that by the end of the follow-up there was a negative trend towards a more unfavorable health profile among respondents living in the Leninsky and Rudnichny city district, and rural areas, whereas the Zavodsky and Kirovsky city districts had a more favorable profile in terms of the development of adverse events.

Using principal component method, we identified latent factors that characterize the totality of pollutants that have the greatest impact (increasing or decreasing the risk of adverse events) on the health of the population, depending on the area of residence. It should be noted that it was not possible to identify the association of the identified factors with the analyzed outcomes over the entire 12-year period (Tables 4 and 5).

Thus, SS, ammonia, and NO were classified as risk increasing factors (factor 1), and NO2, SO2, CO, and NO were classified as risk decreasing factors (factor 2) in 2014. It should be noted that both types of risk factors were present in respondents residing in the Central city district. However, the logistic regression analysis did not reveal a statistically significant effect of latent

Table 3. The development of adverse events among respondents according to the data of follow-up, taking into account the area of residence (%)

Adverse events during follow-up	Area of residence							
	Rural area n = 688 (23.1%)	Urban area n = 2 294 (76.9%)	Leninsky city district n = 1 091 (36.6%)	Central city district n = 380 (12.7%)	Rudnichny city district n = 780 (26.2%)	Zavodsky city district n = 38 (1.3%)	Kirovsky city district n = 5 (0.1%)	P
New cases of CVD risk factors (dyslipidemia, obesity, hypertension, diabetes)	29.87	70.13	32.47	20.13	16.88	0.00	0.65	0.00011
New onset of arterial hypertension	25.17	74.83	37.17	12.10	24.44	0.97	0.15	0.00004
New onset of angina pectoris	25.45	74.55	41.82	10.00	22.42	0.30	0.00	0.05262
New onset of heart failure	29.01	70.99	32.10	17.28	21.60	0.00	0.00	0.01415
New onset of diabetes	29.36	70.64	34.30	14.24	20.35	1.74	0.00	0.00137
Hospitalization for cardiovascular diseases	26.50	73.50	35.61	14.81	22.79	0.28	0.00	0.01441
New cases of significant CVD (stroke, myocardial infarction, unstable angina, hospitalization for chronic heart failure and rhythm disorders, death due to heart disease)	24.84	75.16	37.69	12.40	23.84	1.04	0.18	0.00000
New onset of oncological pathology	19.71	80.29	51.09	11.68	15.33	2.19	0.00	0.00900

Note: *CVD – cardiovascular diseases.*

Table 4. The results of a factor analysis characterizing the totality of pollutants that have the greatest impact on public health, depending on the area of residence

Average annual concentration of air pollutant	2014		2015		2017		2018		2019		2020	
	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2
Nitrogen dioxide	–0.069201	0.997603	0.016878	0.999858	0.023046	0.988225	–0.693081	0.592516	N/A	N/A	0.001754	0.999997
Ammonia	–0.999975	–0.007141	N/A	N/A	0.023046	0.988225	N/A	N/A	0.943911	0.329816	0.999540	0.000898
Benzopyrene	N/A	N/A	N/A	N/A	0.948945	–0.081542	N/A	N/A	–0.360667	0.932206	0.968102	0.008330
Suspended substances	0.999975	0.007141	0.016878	0.999858	–0.543314	0.142323	0.419011	0.793329	–0.540400	–0.841388	0.999540	0.000898
Hydrochloride	N/A	N/A	0.996397	–0.084817	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.999540	0.000898
Sulfur dioxide	–0.414258	–0.910160	–0.506735	0.862102	–0.516036	0.364071	–0.566992	0.781179	N/A	N/A	0.999540	0.000898
Phenol	N/A	N/A	N/A	N/A	0.008573	0.987809	–0.974898	0.022394	0.861461	0.507730	0.999540	0.000898
Black carbon (soot)	N/A	N/A	N/A	N/A	0.956551	0.030474	0.958936	–0.133266	–0.995760	–0.089150	–0.999540	–0.000898
Carbon monoxide	–0.069201	0.997603	0.971903	–0.235383	0.923782	0.298861	0.063766	–0.335148	0.997415	0.068013	–0.999540	–0.000898
Formaldehyde	N/A	N/A	N/A	N/A	– 0.524122	0.457996	–0.964253	0.027156	0.972143	–0.220068	0.999540	0.000898
Nitric oxide	0.597355	0.801977	0.997715	0.067570	0.037219	0.006034	N/A	N/A	0.720686	0.693259	N/A	N/A

Note: *N/A – not applicable, the pollutant is not included in the model.*

factors over the analyzed year on the outcomes.

In 2015 latent factor 1 was mainly represented by the content of hydrochloride, NO and CO, factor 2 by NO2, SS and SO2. If the risk increasing factor (factor 1) was typical for residents of the Central city district, then the risk decreasing factor (factor 2) was typical for residents of the Leninsky city district (91.76% and 93.45%, respectively). Similarly to 2014, there were no statistically significant associations between the impact of latent factors and the outcomes in 2015.

According to the results of the analysis in 2017, such impurities as CO, soot, and BaP were attributed to latent factor 1, and this factor was found in 99.62% of residents of the Leninsky city district. Phenol, ammonia, and NO2 were attributed to the latent factor 2 and it was found in 95.43% of residents of the Rudnichny and 4.07% of Zavodsky city districts. Logistic regression analysis revealed that factor 1 was associated with the risk of developing all cardiovascular events over the entire follow-up period (OR = 1.5, 95% CI:1.1–2.1, p = 0.010), stroke (OR = 2.6, 95% CI:1.4–4.8, p = 0.003). Factor 2 was associated with a reduced risk of stroke (OR = 0.4, 95% CI: 0.2–0.7, p = 0.003) and all cardiovascular events over the entire follow-up period (OR = 0.6, 95% CI: 0.5–0.9, p = 0.010).

In 2018 the first latent factor was mainly characterized by the content of soot, FDH, and phenol, while the second was characterized by SS and SO2. Factor 1 caused a negative impact on residents of the Rudnichny city district in half of the cases, (51.01%), to a lesser degree it affected the residents of the Leninsky and Central city districts (27.63% and 21.36%, respectively). Factor 2 was predominantly found in residents of the Leninsky (54.36%) and Rudnichny city districts (32.38%). Logistic regression analysis demonstrated that factor 1 was associated with the risk of heart failure (OR = 2.7, 95% CI:1.7–4.3, p = 0.00003), new onset of cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals (OR = 5.2, 95% CI:2.9–9.4, p < 0.0001), whereas factor 2 was associated with a reduced risk of new onset of CVD risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals (OR = 0.2, 95% CI:0.1–0.3, p < 0.0001), heart failure (OR = 0.4, 95% CI: 0.2–0.6, p = 0.00003).

In 2019 factor 1 included a combination of NO, ammonia, FDH, CO, soot, and phenol, and had an impact mainly on residents of the Central city district (90.80%). While factor 2 was represented by NO, BaP and SS, and had an impact mainly on residents of the Rudnichny city district (95.42%). The logistic regression analysis revealed that factor 1 was associated with the risk of developing new cases of significant CVD (including death from CVD, OR = 6.4, 95% CI:1.05–39.3, p = 0.040), new cases of CVD risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals (OR = 2.8, 95% CI:1.2–6.8, p = 0.020), heart failure (OR = 2.5, 95% CI:1.2–5.2, p = 0.015). Factor 2 was associated with a reduced risk of new cases of significant CVD (including death from CVD, OR = 0.1, 95% CI:0.02–0.9, p = 0.043), new onset of CVD risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals (OR = 0.3, 95% CI:0.1–0.8, p = 0.020), heart failure (OR = 0.4, 95% CI:0.2–0.8, p = 0.015).

In 2020 the first latent factor included ammonia, BaP, SS, hydrochloride, SO2, phenol, soot and FDH. It impacted residents of the Rudnichny and Central city districts more frequently (84.45% and 13.96%, respectively). The second latent factor included only NO2, which affected 99.64% of the residents of the Rudnichny city district. At the same time, factor 1 was associated with the risk of heart failure (OR = 5.85, 95% CI:2.1–16.5, p = 0.001), new onset of CVD risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals (OR = 20.9, 95% CI:

Table 5. Distribution of respondents by area of residence, taking into account the impact of latent factors, n (%)

Area of residence	2014		2015		2017		2018		2019		2020	
	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2
Rural area	0 (0.0)	2 (2.33)	2 (2.35)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.30)	0 (0.0)	2 (0.35)	0 (0.0)
Urban area	15 (5.07)	4 (4.65)	4 (4.71)	371 (93.45)	263 (99.62)	4 (0.51)	260 (27.63)	455 (54.36)	4 (4.60)	4 (0.51)	7 (1.24)	1 (0.36)
Central city district	276 (93.24)	79 (91.86)	78 (91.76)	21 (5.29)	1 (0.38)	0 (0.0)	201 (21.36)	79 (9.44)	79 (90.80)	0 (0.0)	79 (13.96)	0 (0.0)
Rudnichny city district	0 (0.0)	1 (1.16)	1 (1.18)	0 (0.0)	0 (0.0)	751 (95.43)	480 (51.01)	271 (32.38)	2 (2.30)	750 (95.42)	478 (84.45)	274 (99.64)
Zavodsky city district	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (4.07)	0 (0.0)	32 (3.82)	0 (0.0)	32 (4.07)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kirovsky city district	5 (1.69)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.26)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: *N/A – not applicable, the pollutant is not included in the model.*

2.8–154.7, p = 0.003). Whereas factor 2 was associated with a reduced risk of new onset of CVD risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals (OR = 0.05, 95% CI:0.01–0.3, p = 0.003), heart failure (OR = 0.2, 95% CI: 0.1–0.5, p = 0.001).

Discussion

In accordance with the State Report entitled "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020" [14], there has been a steady decline in a number of unsatisfactory atmospheric air samples exceeding MPC in populated areas of the Russian Federation over the ten years (2011–2020). Compared to the level of 2011, this indicator decreased by 1.86 times. During the specified period, the indicator decreased by 1.84 times (from 1.53% to 0.83%) in urban areas, and by 1.6 times (from 0.72% to 0.45%) in rural areas. This has had a positive effect on reducing the number of residents living in unfavorable environmental conditions. Over the past decade, the complex chemical burden on the population has decreased by almost 1.3 times, with an average annual decrease of 3.5%. However, despite the positive dynamics, the region considered in this study is a large industrial center of Western Siberia and is included in the list of subjects of the Russian Federation where air samples regularly exceed level 5 of MPC for various pollutants (airborne pollutants) [14].

The findings revealed that during the twelve-year follow-up, the level of air pollution in the territory is regarded as high due to exceeding MPC. In addition, the average annual concentrations of pollutants vary over different periods: some decrease, others increase. The latent factors we have identified confirm that the environmental component needs to be assessed using an integrated approach. Latent factors have different effects in different areas of the city. The influence of pollutants weakens over time. Latent factors from 2017–2020 were associated with many outcomes and risk factors (heart failure, new cases of cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity) in previously healthy individuals. It is noteworthy that MPC excesses take place in two districts of the city, but the frequency of adverse outcomes in residents of these districts is lower compared to the other districts. At the same time residing in the two more environmentally friendly areas of the city is associated with a high risk of adverse events. This feature can be explained by the results of factor analysis, in particular, the impact of an unfavorable latent factor on a larger number of people living in these areas. The same analysis also showed a minimal number of residents affected by airborne pollutants in ecologically unfavorable areas.

The results obtained in the course of this study are consistent with a number of previous studies. Thus, exposure to particulate matter (suspended solids) can exacerbate risk factors (for example, increase blood pressure and glucose levels) and even contribute to the earlier development of chronic cardiometabolic diseases (for example, hypertension and diabetes) in previously healthy people [8, 15]. Dong G.H. and co-authors [16] have found that obesity strengthened the association between prolonged exposure to polluted air and high blood pressure and hypertension. Wu Q.Z. and co-authors [17] have found a similarly strong relationship between the exposure to polluted air and high blood pressure even in young children (up to 11 years old) and especially in overweight or obese children. A cohort study including children and adults in Taiwan has showed that prolonged exposure to pollutants is associated with increased levels of apolipoprotein B, triglycerides, and decreased levels of high-density lipids [28]. In addition, a longitudinal study of 465 mother-child couples in Mexico have found that exposure to particulate matter in the third trimester of pregnancy is associated with increased levels of total cholesterol, low-density lipidic cholesterol, and non-high-density lipidic cholesterol [19].

Potential biological mechanisms by which pollutants negatively affect the cardiovascular system include contact with lung and immune cells (for example, resident macrophages, alveolar cells), neuronal receptors entering the systemic bloodstream, which in turn can lead to disruption or dysfunction of the endothelial barrier, and inflammation of tissues (blood vessels or adipocytes), increased blood clotting and thrombosis, the likelihood of arrhythmias and reactions, caused by autonomic imbalance or activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (for example, vasoconstriction and increased blood pressure), secondary tissue damage (leading to plaque instability) [2, 16, 20].

Limitations of the study

First of all, the study employed a calculation method for analyzing concentrations of air impurities in rural areas. Secondly, the study included a small number of respondents from the Zavodsky and Kirovsky city districts. Finally, the data regarding the duration of residence in the area is absent, and territorial affiliation is not taken into account (the area of the city may not coincide with the place of residence or work).

Conclusions

The level of atmospheric air pollution in the industrial region of Russian Federation in terms of concentrations of nitrogen oxide and dioxide, benzopyrene in rural areas is lower compared to urban areas, however, concentrations of suspended solids, sulfur dioxide and formaldehyde exceed the same indicators in the city. The results of prospective follow-up of respondents residing in different areas of the city revealed that there are differences in the average annual concentrations of

pollutants in different areas of the city, and associations between the composition of atmospheric air impurities and the development of adverse outcomes result in different effects of latent factors. Among the adverse outcomes, the following were significant: new onset of cardiovascular risk factors, significant cardiovascular events, and oncological diseases.

Conflict of interest

D.P. Tsygankova declares no conflict of interest. E.D. Bazdyrev declares no conflict of interest. O.V. Nakhratova declares no conflict of interest. S.V. Kabanova declares no conflict of interest. G.V. Artamonova is the deputy editor-in-chief of the journal "Complex Issues of Cardiovascular Diseases". A.Yu. Prosekov declares that there is no conflict of interest. O.L. Barbarash is the editor-in-chief of the journal "Complex Issues of Cardiovascular Diseases".

Funding

This research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under Agreement No. 075-15-2025-079 dated 31.03.2025.

Author Information Form

Tsygankova Darya P., PhD, MD, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Bazdyrev Evgeny D., PhD, MD, Head of the Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Nakhratova Olga V., Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2778-6926

Kabanova Svetlana V., Clinical Resident, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-6121-9370

Artamonova Galina V., PhD, MD, Professor, Deputy Director, Head of the Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Prosekov Alexander Yu., PhD, BD, ED, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of the Federal State Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5630-3196

Barbarash Olga L., PhD, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Contribution Statement

TDP – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BED – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NOV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KSV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AGV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAYu – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hayes R.B., Lim C., Zhang Y., Cromar K., Shao Y., Reynolds H.R. et al. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. Int. J. Epidemiol. 2020;49(1):25–35. https://doi.org/10.1093/ije/dyz114.

2. Al-Kindi S.G., Brook R.D., Biswal S., Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. Nat. Rev. Cardiol. 2020;17(10):656–672. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2.

3. Choi J.Y., Kim S.Y., Kim T., Lee C., Kim S., Chung H.M. Ambient air pollution and the risk of neurological diseases in residential areas near multi-purposed industrial complexes of korea: A population-based cohort study. Environ. Res. 2023;219:115058. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115058.

4. Ma Y., Li D., Cui F., Wang J., Tang L., Yang Y. et al. Exposure to Air Pollutants and Myocardial Infarction Incidence: A UK Biobank Study Exploring Gene-Environment Interaction. Environ. Health Perspect. 2024;132(10):107002. https://doi.org/ 10.1289/EHP14291.

5. Wang Y., Danesh Yazdi M., Wei Y., Schwartz J.D. Air pollution below US regulatory standards and cardiovascular diseases using a double negative control approach. Nat. Commun. 2024;15(1):8451. https://doi.org/ 10.1038/s41467-024-52117-8.

6. Krismanuel H.J. Air pollution and cardiovascular diseases: mechanisms, evidence, and mitigation strategies. J. Med. Life. 2025;18(5):411–427. https://doi.org/10.25122/jml-2025-0018.

7. Niu Y., Zhou Y., Chen R., Yin P., Meng X., Wang W. et al. Long-term exposure to ozone and cardiovascular mortality in China: a nationwide cohort study. Lancet Planet. Health. 2022;6(6):e496–e503. https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00093-6.

8. Zhang K., Brook R.D., Li Y., Rajagopalan S., Kim J.B. Air Pollution, Built Environment, and Early Cardiovascular Disease. Circ. Res. 2023;132(12):1707–1724. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322002.

9. Shi H., Zheng G., Wang C., Qian S.E., Zhang J., Wang X. et al. Air pollution associated with cardiopulmonary disease and mortality among participants with preserved ratio impaired spirometry. Sci. Total Environ. 2024;950:175395. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175395.

10. Ran S., Zhang J., Tian F., Qian Z.M., Wei S., Wang Y. et al. Association of metabolic signatures of air pollution with MASLD: Observational and Mendelian randomization study. J. Hepatol. 2025;82(4):560–570. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.09.033.

11. Di Fusco S.A., Abrignani M.G., Bugani G., Intravaia R.M.C., Flori M., Colivicchi F. Air pollution and cardiovascular disease. G. Ital. Cardiol. 2024;25(9):673–683. https://doi.org/10.1714/4318.43041.

12. Khraishah H., Chen Z., Rajagopalan S. Understanding the Cardiovascular and Metabolic Health Effects of Air Pollution in the Context of Cumulative Exposomic Impacts. Circ. Res. 2024;134(9):1083–1097. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323673.

13. Burger P.A. Integrating One Health into Systems Science. One Health. 2024;18:100701. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100701.

14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021:256 с.

15. Kim J.B., Prunicki M., Haddad F., Dant C., Sampath V., Patel R. et al. Cumulative Lifetime Burden of Cardiovascular Disease From Early Exposure to Air Pollution. J. Am. Heart Assoc. 2020;9(6):e014944. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014944.

16. Dong G.H., Wang J., Zeng X.W., Chen L., Qin X.D., Zhou Y. et al. Interactions Between Air Pollution and Obesity on Blood Pressure and Hypertension in Chinese Children. Epidemiology. 2015;26(5):740–747. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000336.

17. Wu Q.Z., Li S., Yang B.Y., Bloom M., Shi Z., Knibbs L. et al. Ambient Airborne Particulates of Diameter ≤1 mum, a Leading Contributor to the Association Between Ambient Airborne Particulates of Diameter ≤2.5 mum and Children's Blood Pressure. Hypertension. 2020;75(2):347–355. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13504.

18. Gui Z.H., Yang B.Y., Zou Z.Y., Ma J., Jing J., Wang H.J. et al. Exposure to ambient air pollution and blood lipids in children and adolescents: A national population based study in China. Environ. Pollut. 2020;266(Pt 3):115422. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115422.

19. McGuinn L.A., Coull B.A., Kloog I., Just A.C., Tamayo-Ortiz M., Osorio-Yanez C. et al. Fine particulate matter exposure and lipid levels among children in Mexico city. Environ. Epidemiol. 2020;4(2):e088. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000088.

20. Calderon-Garciduenas L., Gonzalez-Maciel A., Reynoso-Robles R., Rodriguez-Lopez J.L., Silva-Pereyra H.G., Labrada-Delgado G.J. et al. Environmental Fe, Ti, Al, Cu, Hg, Bi, and Si Nanoparticles in the Atrioventricular Conduction Axis and the Associated Ultrastructural Damage in Young Urbanites: Cardiac Arrhythmias Caused by Anthropogenic, Industrial, E-Waste, and Indoor Nanoparticles. Environ. Sci. Technol. 2021;55(12):8203–8214. https://doi.org/10.1021/acs.est.1c01733.

REFERENCES

1. Hayes R.B., Lim C., Zhang Y., Cromar K., Shao Y., Reynolds H.R. et al. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. Int. J. Epidemiol. 2020;49(1):25–35. https://doi.org/10.1093/ije/dyz114.

2. Al-Kindi S.G., Brook R.D., Biswal S., Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. Nat. Rev. Cardiol. 2020;17(10):656–672. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2.

3. Choi J.Y., Kim S.Y., Kim T., Lee C., Kim S., Chung H.M. Ambient air pollution and the risk of neurological diseases in residential areas near multi-purposed industrial complexes of korea: A population-based cohort study. Environ. Res. 2023;219:115058. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115058.

4. Ma Y., Li D., Cui F., Wang J., Tang L., Yang Y. et al. Exposure to Air Pollutants and Myocardial Infarction Incidence: A UK Biobank Study Exploring Gene-Environment Interaction. Environ. Health Perspect. 2024;132(10):107002. https://doi.org/ 10.1289/EHP14291.

5. Wang Y., Danesh Yazdi M., Wei Y., Schwartz J.D. Air pollution below US regulatory standards and cardiovascular diseases using a double negative control approach. Nat. Commun. 2024;15(1):8451. https://doi.org/ 10.1038/s41467-024-52117-8.

6. Krismanuel H.J. Air pollution and cardiovascular diseases: mechanisms, evidence, and mitigation strategies. J. Med. Life. 2025;18(5):411–427. https://doi.org/10.25122/jml-2025-0018.

7. Niu Y., Zhou Y., Chen R., Yin P., Meng X., Wang W. et al. Long-term exposure to ozone and cardiovascular mortality in China: a nationwide cohort study. Lancet Planet. Health. 2022;6(6):e496–e503. https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00093-6.

8. Zhang K., Brook R.D., Li Y., Rajagopalan S., Kim J.B. Air Pollution, Built Environment, and Early Cardiovascular Disease. Circ. Res. 2023;132(12):1707–1724. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322002.

9. Shi H., Zheng G., Wang C., Qian S.E., Zhang J., Wang X. et al. Air pollution associated with cardiopulmonary disease and mortality among participants with preserved ratio impaired spirometry. Sci. Total Environ. 2024;950:175395. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175395.

10. Ran S., Zhang J., Tian F., Qian Z.M., Wei S., Wang Y. et al. Association of metabolic signatures of air pollution with MASLD: Observational and Mendelian randomization study. J. Hepatol. 2025;82(4):560–570. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.09.033.

11. Di Fusco S.A., Abrignani M.G., Bugani G., Intravaia

R.M.C., Flori M., Colivicchi F. Air pollution and cardiovascular disease. G. Ital. Cardiol. 2024;25(9):673–683. https://doi.org/10.1714/4318.43041.

12. Khraishah H., Chen Z., Rajagopalan S. Understanding the Cardiovascular and Metabolic Health Effects of Air Pollution in the Context of Cumulative Exposomic Impacts. Circ. Res. 2024;134(9):1083–1097. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323673.

13. Burger P.A. Integrating One Health into Systems Science. One Health. 2024;18:100701. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100701.

14. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal′naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2021:256 s. (In Russ.).

15. Kim J.B., Prunicki M., Haddad F., Dant C., Sampath V., Patel R. et al. Cumulative Lifetime Burden of Cardiovascular Disease From Early Exposure to Air Pollution. J. Am. Heart Assoc. 2020;9(6):e014944. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014944.

16. Dong G.H., Wang J., Zeng X.W., Chen L., Qin X.D., Zhou Y. et al. Interactions Between Air Pollution and Obesity on Blood Pressure and Hypertension in Chinese Children. Epidemiology. 2015;26(5):740–747. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000336.

17. Wu Q.Z., Li S., Yang B.Y., Bloom M., Shi Z., Knibbs L. et al. Ambient Airborne Particulates of Diameter ≤1 mum, a Leading Contributor to the Association Between Ambient Airborne Particulates of Diameter ≤2.5 mum and Children's Blood Pressure. Hypertension. 2020;75(2):347–355. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13504.

18. Gui Z.H., Yang B.Y., Zou Z.Y., Ma J., Jing J., Wang H.J. et al. Exposure to ambient air pollution and blood lipids in children and adolescents: A national population based study in China. Environ. Pollut. 2020;266(Pt 3):115422. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115422.

19. McGuinn L.A., Coull B.A., Kloog I., Just A.C., Tamayo-Ortiz M., Osorio-Yanez C. et al. Fine particulate matter exposure and lipid levels among children in Mexico city. Environ. Epidemiol. 2020;4(2):e088. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000088.

20. Calderon-Garciduenas L., Gonzalez-Maciel A., Reynoso-Robles R., Rodriguez-Lopez J.L., Silva-Pereyra H.G., Labrada-Delgado G.J. et al. Environmental Fe, Ti, Al, Cu, Hg, Bi, and Si Nanoparticles in the Atrioventricular Conduction Axis and the Associated Ultrastructural Damage in Young Urbanites: Cardiac Arrhythmias Caused by Anthropogenic, Industrial, E-Waste, and Indoor Nanoparticles. Environ. Sci. Technol. 2021;55(12):8203–8214. https://doi.org/10.1021/acs.est.1c01733.

Для цитирования: *Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Цыганков Д.А., Мирошниченко С.В., Неешпапа А.Г., Каретникова В.Н., Кривошапова К.Е., Воронина Е.А., Барбараш О.Л. Анализ состава атмосферного воздуха и его ассоциации с развитием неблагоприятных событий в зависимости от района проживания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 216-227. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-216-227*

To cite: *Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Tsygankov D.A., Miroshnichenko S.V., Neeshpapa A.G., Karetnikova V.N., Krivoshapova K.E., Voronina E.A., Barbarash O.L. Analysis of atmospheric air composition and its association with the development of adverse events depending on the area of residence. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 216-227. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-216-227*

УДК 616-08-059
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-228-239

ГЕМОПЕРФУЗИЯ НА КОЛОНКЕ С ИММОБИЛИЗОВАННЫМ ПОЛИМИКСИНОМ В У ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Д.Л. Шукевич, Д.Д. Карташев, А.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В аналитическом обзоре предлагается рассмотреть метод гемоперфузии с применением колонок, содержащих полимиксин В, как один из перспективных экстракорпоральных методов лечения сепсиса у детей и новорожденных.

• На основании имеющихся на настоящий момент данных о клиническом применении полимиксиновой гемоперфузии и результатов фундаментальных исследований показаны преимущества метода и возможные осложнения его применения в экстракорпоральной терапии сепсиса у детей и новорожденных.

Резюме

В обзоре освещена проблема лечения сепсиса у детей и новорожденных с помощью одного из методов экстракорпоральной гемокоррекции с применением специальных колонок, содержащих полимиксин В, который позволяет проводить сорбцию липополисахаридов – компонентов бактериальных клеток, цитокинов и медиаторов воспаления, повышение которых характерно для инфекционных осложнений любой природы. Применение этого метода широко не освещалось в медицинской литературе, будучи представленным преимущественно отдельными клиническими случаями с учетом технических сложностей применения экстракорпоральных контуров у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, что затрудняет проведение многоцентровых исследований с большим количеством пациентов, а также ограниченности данных по применению полимиксиновой гемоперфузии у детей. В обзоре приведены основные технические характеристики колонок с полимиксином, зарегистрированных для применения в РФ, описаны преимущества и недостатки метода. Показана эффективность применения полимиксиновой гемоперфузии в отдельных случаях лечения сепсиса, проведен сравнительный анализ имеющихся мировых данных по проблеме лечения сепсиса у детей и новорожденных, которая, с учетом гетерогенности дефиниций, требует дальнейшего исследования для обоснования распространенного клинического применения данного метода, пока не включенного в мировые рекомендации.

Ключевые слова Сепсис • Дети • Новорожденные • Гемоперфузия • Полимиксин В

Поступила в редакцию: *05.12.2025;* ***поступила после доработки:*** *16.12.2025;* ***принята к печати:*** *27.12.2025*

HEMOPERFUSION ON A COLUMN WITH IMMOBILIZED POLYMYXIN B IN CHILDREN AND NEWBORNS

D.L. Shukevich, D.D. Kartashev, A.A. Mikhaylova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• In this analytical review, it is proposed to consider the hemoperfusion method using columns containing polymyxin B as one of the promising extracorporeal methods for the treatment of sepsis in children and newborns.

• Based on the currently available relevant data on the clinical use of polymyxin hemoperfusion and the results of scientific research, the advantages of this method and possible complications of its use in extracorporeal sepsis management in children and newborns are shown.

Для корреспонденции: *Данил Денисович Карташев, d.kartashev@ro.ru, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Danil D. Kartashev, d.kartashev@ro.ru, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Abstract

The review highlights the problem of sepsis management in children and newborns by one of the methods of extracorporeal hemocorrection using special columns containing polymyxin B, which allows for the sorption of lipopolysaccharides, cytokines and inflammatory mediators, which are usually increasing in case of infectious complications. This method has not been well described in the literature sources worldwide, being represented mainly by certain clinical cases, taking into account the technical difficulties of using extracorporeal contours in premature newborns with low body weight, which makes it difficult to conduct multicenter studies with a large number of patients, as well as limited data on the use of polymyxin hemoperfusion in children. The review presents the main technical characteristics of polymyxin columns registered for use in the Russian Federation, and describes the benefits and disadvantages of the method itself. The effectiveness of polymyxin hemoperfusion in specific cases of sepsis management has been shown, and a comparative analysis of the available global data on the problem of sepsis in children and newborns has been conducted. Taking into account the heterogeneity of definitions, the problem of sepsis management with the using of polymyxin hemoperfusion requires further research to implement its widespread clinical use, which has not yet been recommended in global guidelines.

Keywords Sepsis • Children • Neonates • Hemoperfusion • Polymyxin B

Received: *05.12.2025;* ***received in revised form:*** *16.12.2025;* ***accepted:*** *27.12.2025*

Список сокращений

ССВО – синдром системного воспалительного ответа
LPS – липополисахарид
PMX-DHP – гемоперфузия с полимиксином В
TLR – толл-подобный рецептор

Современное состояние проблемы лечения сепсиса у детей и новорожденных

Сепсис остается одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной педиатрии и неонатологии, представляя собой одну из ведущих причин детской смертности во всем мире. Несмотря на значительные достижения в области интенсивной терапии, количество негативных исходов лечения сепсиса остается колоссальным, особенно для самых уязвимых групп пациентов — новорожденных и детей раннего возраста [1]. Согласно последним оценкам, ежегодно в мире регистрируется около 25 миллионов случаев сепсиса у детей, из них почти 3.4 миллиона заканчиваются летальным исходом [2]. Особенного внимания заслуживает тот факт, что почти половина всех случаев сепсиса (около 20 миллионов) приходится на детей в возрасте до пяти лет [3]. Неонатальный сепсис вносит существенный вклад в эту статистику, являясь третьей по значимости причиной неонатальной смертности в мире [1]. Глобальный уровень неонатальной смертности в 2023 г. составил 17 смертей на 1 000 новорожденных, и значительная часть этих смертей связана с инфекционными осложнениями [4]. В Соединенных Штатах, несмотря на развитую систему здравоохранения, более чем 75 000 детей ежегодно выставляется диагноз сепсиса, а уровень летальности достигает 9% [2]. В 2023 г. бактериальный сепсис новорожденных стал шестой ведущей причиной младенческой смертности в США [5].

Исторически одной из фундаментальных проблем, препятствовавших проведению эффективных клинических исследований и точных эпидемиологических подсчетов, было отсутствие стандартизированного и валидированного определения сепсиса у детей. Критерии 2005 г., основанные на концепции синдрома системного воспалительного ответа (ССВО, англ. SIRS), оказались недостаточно специфичными и обладали низкой прогностической ценностью в педиатрической популяции [6]. Дети часто демонстрируют признаки ССВО при широком спектре состояний, не связанных с развитием жизнеугрожающей инфекции, что может приводить к гипердиагностике и размыванию клинического понятия «сепсис». Это, в свою очередь, затрудняет сравнение результатов исследований, проведенных в разных центрах и странах, и ставит под сомнение разработку целевой терапии сепсиса [7].

Значимым событием являлась публикация переработанных критериев сепсиса у детей «Феникс» (Phoenix Sepsis Score), составленных группой авторов Общества медицины критических состояний (SCCM) [8]. Этот подход, основанный на анализе больших массивов данных, отличается от концепции ССВО и определяет педиатрический сепсис

как «жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную нарушенным ответом организма на инфекцию». Критерии «Феникс» используют балльную систему для оценки дисфункции четырех ключевых органных систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, неврологической и системы коагуляции). У ребенка с подозрением на инфекцию наличие двух и более баллов по шкале «Феникс» указывает на наличие сепсиса. Валидация этих критериев показала их высокую прогностическую значимость: у детей, соответствующих критериям сепсиса по шкале «Феникс», госпитальная летальность была более чем в 8 раз выше по сравнению с детьми с инфекцией, но без органной дисфункции [6]. Повсеместное внедрение этих критериев для установления диагноза «сепсис» у детей создаст единую базу для исследования сепсиса и методов его лечения, а также для улучшения исходов лечения пациентов детского возраста и новорожденных.

Роль эндотоксинемии в развитии сепсиса и септического шока

Эндотоксины представляют собой липополисахариды (LPS), состоящие из гидрофильного полисахаридного домена, связанного с гидрофобным липидным «хвостом» (липидом А), который представляет собой часть ЛПС, встроенную в наружную мембрану грамм-отрицательных бактерий [9].

LPS транспортируется в комплексе с LPS-связывающим белком (LBP). Распознавание организмом хозяина эндотоксинов происходит посредством связывания комплекса LPS-LBP через липид А с мембранным рецептором CD14 на поверхности моноцитов и макрофагов, при участии белка миелоидной дифференцировки 2 (MD2), что активирует Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [10, 11]. В свою очередь, TLR4 рекрутирует фактор миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) и киназу, ассоциированную с рецептором интерлейкина (IL)-1 (IRAK). Затем сигнальные пути активируют ядерный фактор каппа B (NF-kB), который индуцирует выработку медиаторов воспаления IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF-α) и оксид азота. [11, 12].

Обычно циркулирующие эндотоксины поступают в кровоток при транслокации из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и являются очень мощными агонистами, вызывающими вазоплегию [13]. Например, внутривенное введение здоровым добровольцам эндотоксина в дозе 4 нг /кг массы тела вызывает угнетение функции левого желудочка и значительно снижает индекс сосудистого сопротивления, что аналогично изменениям при септическом шоке [14].

Механизм действия гемоперфузии с использованием полимиксина В

Одной из стратегий борьбы с эндотоксинами является использование экстракорпорального устройства Toraymyxin © (Toray Industries, Токио, Япония), в котором антибиотик полимиксин В (PMX) иммобилизируется на сорбирующий материал из полипропилена и α-хлорацетамид-метилполистирола. PMX – это катионный амфифильный циклический декапептид, полученный из Bacillus polymyxa, способный разрушать бактериальную мембрану, обеспечивая антибактериальный эффект, и связывать остаточные эндотоксины. [15, 16].

Разрушение бактериальных мембран происходит за счет высокого сродства PMX к ЛПС и конкурентного вытеснения катионов кальция и магния из наружной мембраны ее стенки, внедрения молекулы PMX и дальнейшего электростатического взаимодействия между остатком Dab положительно заряженного PMX с одной стороны и фосфатными группами отрицательно заряженного липида А с другой, что способствует расширению внешней мембраны и образованию дестабилизированных участков. Затем молекулы PMX разрушают физическую целостность фосфолипидного бислоя внутренней мембраны, что приводит к гибели клеток бактерий [18].

Высокая амфифильная природа PMX обусловлена наличием гидрофобных групп, чередующихся с положительно заряженными гидрофильными остатками диаминомасляной кислоты. Механизм взаимодействия PMX и эндотоксина обусловлен ионными и гидрофобными силами на близких расстояниях, и при дальнодействующих взаимодействиях доминирующем действии ионных сил [15].

Полимиксин В, ковалентно связанный с волокном колонки, связывает и удерживает LPS в проходящей крови, уменьшая концентрацию эндотоксина в плазме. Это прерывает передачу сигнала LPS → LBP → CD14 → TLR4 → MyD88/IRAK → NF-κB и снижает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) и синтез оксида азота. [11]. PMX может адсорбировать активированные моноциты (CD14+/CD16+) и некоторые растворимые медиаторы (в т.ч. анандамид — эндогенный каннабиноид, связанный с вазодилятацией), а также влиять на уровни некоторых цитокинов, адгезионных молекул, PAI-1, HMGB-1 и т.д. Удаление таких компонентов дополнительно снижает воспаление и сосудистую дилатацию [11, 19, 20]. Так же микросферы PMX продемонстрировали эффективность в удалении билирубина в доклиническом эксперименте [16].

В настоящее время для сорбции эндотоксина у детей и новорожденных, помимо колонок Toraymyxin, на рынке появилось устройство отечественного производства «Efferon LPS» малого объема. Однако, исследования по оценке его эффективности и безопасности у детей и новорожденных, хотя и проводятся, но еще не опубликованы.

Также, эти устройства имеют различный состав и механизм действия, что качественно их отличает от катриджа Toraymyxin и требует отдельного рассмотрения [17].

Следует особо отметить, что основной механизм действия PMX-гемоперфузии – это суперселективная адсорбция липополисахарида при грамм-отрицательном сепсисе/септическом шоке. Наличие грамм-положительных бактерий и связанным с ними сепсиса/септического шока не является противопоказанием для PMX-гемоперфузии, поскольку у таких пациентов может наблюдаться эндотоксинемия, обусловленная кишечной транслокацией эндотоксина, однако, для ее подтверждения необходимо проведения теста активности эндотоксина (EAA) [21].

В этой связи, полимиксиновую адсорбцию липополисахарида следует рассматривать как отдельную экстракорпоральную методику, имеющую специфический механизм действия и, с учетом количества публикаций, имеющихся на данный момент, считать ее наиболее изученной среди всех методик селективной адсорбции эндотоксина у детей и новорожденных.

Рекомендации по использованию колонок PMX-01R и PMX-05R у детей и новорожденных

Для безопасного и эффективного применения гемоперфузии в педиатрической практике, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, ключевым фактором является минимизация объема экстракорпорального контура. Компания Toray Industries разработала линейку колонок Toraymyxin® различных размеров, чтобы соответствовать антропометрическим данным пациентов разного возраста. В настоящее время доступны две модели колонок для детей и новорожденных: PMX-05R и PMX-01R (табл. 1) [22].

Все колонки имеют общие конструктивные особенности: они состоят из полистирол-дериватных волокон с ковалентно иммобилизованным полимиксином B (в концентрации 5 мг на грамм волокна), стерилизуются паром под высоким давлением и предназначены для однократного использования. Для их работы требуется стандартный насос для экстракорпорального кровообращения с возможностью мониторинга давления в контуре.

Выбор конкретной модели колонки определяется в первую очередь массой тела пациента и, соответственно, его объемом циркулирующей крови (ОЦК). После сборки экстракорпоральный контур тщательно очищается от наполнительной жидкости, используя физиологический раствор Натрия хлорида в качестве промывки. Если объём заполнения экстракорпорального контура по отношению к ОЦК пациента превышает более 10%, то контур заполняется компонентами крови. Для этого смешивается концентрат эритроцитов и свежезамороженная плазма или раствор альбумина 5% в соотношении 1:1 (до 3:1). В зависимости от особенностей учреждения и состояния пациента можно добавить гепарин, тромбоциты, гаптоглобин и т.д. [23].

Сосудистый доступ для проведения прямой гемоперфузии с использованием полимиксина B (PMX-DHP) у детей обеспечивается установкой центрального венозного двухпросветного катетера 6–7 Fr (у детей с низкой массой тела – 15–17 G) в правую внутреннюю яремную или общую бедренную вену. При наличии пупочных сосудов возможна установка центрального венозного двухпросветного катетера 15–18 G в пупочную вену [23].

Нафамостат мезилата является антикоагулянтом первого выбора в Японии. Начальная доза составляет 0,5–1,0 мг/кг/ч, затем доза корректируется для достижения активированного времени свёртывания (АСТ) 150–200 секунд [23]. Однако, на сегод-

Таблица 1. Технические характеристики и особенности колонок PMX-01R и PMX-05R
Table 1. Technical characteristics and features of the PMX-01R and PMX-05R speakers

Характеристика / Characteristics	PMX-05R	PMX-01R
Целевая популяция / Target population	Дети/Взрослые с низкой массой тела (< 40 кг) / Children/Low-Body-Weight Adults (< 40 kg)	Новорожденные/ Младенцы / Neonates/ Infants
Объем заполнения (прайминг), мл / Filling volume (priming), mL	40 ± 3	8 ± 2,5
Длина изделия, мм / Product length, mm	133	133
Диаметр корпуса, мм / Body diameter, mm	40	25
Максимальный диаметр, мм / Maximum diameter, mm	55	
Наполнительная жидкость / Filling fluid	Солевой раствор / Saline	
Объем промывки, л / Flush volume, L	2 и более / or more	0,5 и более / or more
Максимальное рабочее давление / Maximum operating pressure	66 кПа (500 мм рт. ст.) / 66 kPa (500 mmHg)	
Скорость кровотока / Blood flow rate	20~40 мл/мин / mL/min	8~2 мл/мин / mL/min
Продолжительность гемоперфузии, ч / Hemoperfusion duration, h	2	
Антикоагулянт / Anticoagulant	Гепарин 40–60 ЕД/кг болюсно и 20 ЕД/кг/час микроструйно / Heparin 40–60 U/kg bolus and 20 U/kg/hour microfluidic	

няшний день в Нафамостат мезилата не доступен в Российской Федерации. Производителем рекомендуется использовать Гепарин натрия в дозе 40–60 ЕД/кг болюсно перед началом процедуры и для поддержания 20 ЕД/кг/час микроструйно с помощью инфузомата [22].

Применение PMX-DHP в Японии

В Японии широко используется терапия по удалению эндотоксинов – метод очищения крови с использованием устройства адсорбции эндотоксинов Toraymyxin. Этот метод применяется для лечения пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), связанного с эндотоксемией, или предположительно вызванным грамотрицательной бактериальной инфекцией. У детей и новорожденных ССВО определяется как состояние, соответствующее двум или более из критериев, представленных в табл. 2. Для определения ССВО требуется измерение температуры (ректальной, периферической, оральной или центральной венозной), частоты сердечных сокращений (брадикардия длящееся 30 минут или более, исключая влияние стимуляции блуждающего нерва, В-блокаторов или врожденного порока сердца; тахикардия длящееся от 30 минут до 4 часов или более, исключая влияние болевых стимулов или лекарств), частоты дыхания (за исключением влияния нервно-мышечных заболеваний или анестезии) и количества лейкоцитов или > 10% незрелых нейтрофилов крови (за исключением лейкоцитопении, возникшей в результате химиотерапиии). Проведение PMX-DHP противопоказано у пациентов со склонностью к кровотечениям или уже имеющих внутричерепное кровоизлияние [24].

Применение PMX-DHP в лечении неонатального и педиатрического сепсиса после кардиохирургических операций

Сепсис, как послеоперационное осложнение после кардиохирургических вмешательств у детей в Российской Федерации, составляет 4,76% от общего числа осложнений [25]. По данным International Quality Improvement Collaborative, бактериальный сепсис развивается в 5,5% случаев у детей после коррекции врожденных пороков сердца в развивающихся странах, причем наличие инфекции значительно увеличивает внутрибольничную летальность, продолжительность искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде и пребывание в отделении интенсивной терапии [26]. Особенностью длительных кардиохирургических операций у детей, в том числе с искусственным кровообращением, является возрастание риска инфицирования при транслокации эндогенной микрофлоры пациента из естественных биоценозов на фоне нарушения проницаемости тканевых барьеров, в том числе из ЖКТ [27].

Применение PMX-DHP в педиатрии характеризуется выраженным разрывом между клинической практикой в разных регионах мира и формальной доказательной базой. В Японии метод PMX-DHP интегрирован в рутинную практику в рамках программы национального медицинского страхования. В Европе и Северной Америке метод PMX-DHP рассматривается как экспериментальный и используется преимущественно в рамках клинических исследований. Накоплен значительный клинический опыт по применению PMX-DHP, однако в области педиатрии доказательная база состоит в основном из ограниченного количества проспективных [28,

Таблица 2. Критерии ССВО у детей и новорожденных (взято из рекомендаций по терапии выведения эндотоксинов у детей и новорожденных в Японии, 2010 г.)
Table 2. Criteria for SIRS in children and neonates (taken from the guidelines for endotoxin removal therapy in children and neonates in Japan, 2010)

Возраст / Age	Температура тела (°C) / Body temperature (°C)	Частота сердечных сокращений (уд/мин) / Heart rate (bpm)		Частота дыхания (в минуту) / Respiratory rate (per minute)	Количество лейкоцитов в крови (10^3/мм^3) / The number of leukocytes in the blood (10^3/mm^3)
		Тахикардия / Tachycardia	Брадикардия / Bradycardia		
от 0 дней до 1 недели / from 0 days to 1 week	> 38,5 или / or < 36	> 180	< 100	> 50	> 34 *
от 1 недели до 1 месяца / from 1 week to 1 month		> 180	< 100	> 40	> 19,5 или / or < 5
от 1 месяца до 1 года / from 1 month to 1 year		> 180	< 90	> 34	> 17,5 или / or < 5
от 2 до 5 лет / from 2 to 5 years		> 140	–	> 22	> 15,5 или / or < 6
от 6 до 12 лет / from 6 to 12 years		> 130	–	> 18	> 13,5 или / or < 4,5
от 13 до 18 лет / from 13 to 18 years		> 110	–	> 14	> 11 или / or < 4,5

Примечание: *при наличии инфекции уровень лейкоцитов менее 5 × 10^3/мм^3 следует считать отклонением от нормы и за ним следует тщательно наблюдать, прежде чем проводить оценку на предмет серьезности заболевания.*
Note: *In the presence of infection, a white blood cell counts of less than 5 × 10^3/mm^3 should be considered abnormal and should be closely monitored before assessing the severity of the disease.*

29] и ретроспективных исследований [30–36], а также серий клинических случаев [37–46]. Сообщений по применению PMX-DHP у детей после кардиохирургических вмешательств практически нет, лишь единичное исследование Yaroustovsky M. и коллег [28].

Влияние PMX-DHP на параметры гемодинамики у детей и новорожденных

Применение PMX-DHP положительно влияет на гемодинамику у детей. В проспективном когортном исследовании Yaroustovsky M. et al, включающем 15 детей в возрасте от 9 до 96 месяцев с врожденными пороками сердца и тяжёлой эндотоксинемией, в группе PMX-DHP уровень среднего артериального давления увеличился в среднем на 18,4% от исходного уровня на фоне прежней инотропной и вазопрессорной поддержки (p= 0.088), а частота сердечных сокращений снизилась на 4,2% (p = 0,201) [28].

В проспективном наблюдательном исследовании Saetang P. et al было включено 6 детей в возрасте от 30 дней до 15 лет с септическим шоком. После PMX-DHP вазоактивный инотропный индекс (VIS) значительно (p = 0,003) снизился от исходного значения 60 (25–95) до 4,0 (–4,1–12) через 72 часа [28]. Nanishi E. et al сообщают о клиническом случае использования PMX-DHP у 15-ти летнего подростка с рефрактерным септическим шоком, что немедленно повысило артериальное давление и снизило потребность в катехоламинах, тем самым успешно стабилизировав гемодинамику [43].

Hasegawa K. et al описывают клинический случай применения PMX-DHP на фоне непрерывной гемодиафильтрации (CHDF) у ребенка 6 лет с септическим шоком вследствие перитонита, вызванного разрывом стенки желудка. После частичной резекции желудка и санации брюшной полости, САД было около 60 мм рт. ст. без эффекта на внутривенное введение Дофамина, а диурез составлял 0–70 мл/ч. После начала процедуры экстракорпоральной гемокоррекции, артериальное давление быстро росло, достигнув 136/70 мм рт. ст. к концу второго часа. На этом фоне был достигнут собственный диурез, поэтому удаление жидкости не проводилось [39]. Эти данные можно объяснить тем, что раннее начало методов ранней заместительной почечной терапии является наиболее эффективным с позиций регуляции гидродинамического статуса и возможности инфузионного маневра без угнетения гемодинамической реакции [47].

Также применение PMX-DHP положительно влияет на гемодинамику у новорожденных. В ретроспективном когортном исследовании Nishizaki N. et al, были включены недоношенных 11 младенцев с септическим шоком и общим медианным гестационным возрастом 26 недель. Пациенты были разделены на 2 группы: раннего начала сепсиса (EOS) и позднего (LOS). В группе EOS среднее артериальное давление (САД) увеличилось после PMX-DHP с 32,5 (21,0–34,3) до 40,0 (33,0–46,3) мм рт. ст., изменения статистически значимы (p = 0,037) [34].

Watanabe G. et al описан кейс применения PMX-DHP у 50-дневного младенца с некротизирующим энтероколитом, которому процедура проводилась дважды с интервалом примерно 18 часов. В результате, в первый день артериальное давление увеличилось с 78/57 мм рт. ст. до процедуры до 96/64 мм рт. ст., частота пульса снизилась со 147 уд/мин до 137 уд/мин. Также артериальное давление увеличилось после PMX-DHP во второй день с 52/38 мм рт. ст. до 75/57 мм рт. ст., частота пульса снизилась со 154 уд./мин до 131 уд./мин [46].

Kim Y.A. et al описывают кейс PMX-DHP у новорожденного ребенка с гестационным возрастом 38 недель с септическим шоком на фоне работы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В результате процедуры, VIS снизился с 55 до 25, что позволило прекратить введение Адреналина [43]. Hirakawa E. et al описывают клинический случай септического шока у новорожденного с гестационным возрастом 41 неделя после аспирации мекония. К контуру ЭКМО была добавлена PMX-DHP, после начала процедуры VIS быстро снизился с 25,3 до 1,4, а САД повысилось с 72 до 98 мм рт. ст., что позволило стабилизировать гемодинамику [40].

Tokumasu H. et al описывают клинический случай применения PMX-DHP на фоне CHDF у ребенка родившегося на 30 неделе беременности с врожденным неонатальным сепсисом, вызванным Streptococcus pneumoniae. До начала PMX-DHP, САД составляло 33.6 мм рт. ст., через 24–36 часов после начала процедуры – 42,8 мм рт. ст., через 48–60 часов – 45 мм рт. ст. [41]. Также Kihara Y. et al проводили PMX-DHP чередуя с CHDF у новорожденного возрастом 3 суток, родившегося на сроке 38 недель и 5 дней, для успешного купирования септического шока на фоне спонтанного разрыва желудка [38].

Влияние PMX-DHP на параметры оксигенации у детей и новорожденных

Группой исследований было показано, что PMX-DHP благоприятно влияет на параметры оксигенации у детей. В проспективном когортном исследовании Yaroustovsky M. et al кислородная функция легких, оцениваемая по показателю индекса оксигенации тканей (PaO2/FiO2), в результате PMX-DHP улучшилась на 8,2% от исходного уровня [28]. В проспективном наблюдательном исследовании Saetang P. et al не удалось обнаружить значительного изменения PaO2/FiO2 [29].

В ретроспективное исследование Maede Y. Et al, были включены 18 новорожденных детей с ССВО и гиперцитокинемией, родившихся на 24–28 неделе беременности, восьмерым из них проводили PMX-DHP на фоне CHDF. У младенцев, получивших экстракорпоральное лечение, отмечалось достоверное улучшение медианы соотношения артериального и альвеолярного давления кислорода (a/A PO2): до 0,44 (0,23–0,53) и после 0,62 (0,47–1,00), p = 0,006. Авторы пришли к выводу, что применение PMX-DHP и CHDF помогло сократить количество дней, в течение которых недоношенным детям с гиперцитокинемией потребовались бы инсуффляция кислорода и интубация трахеи [32]. В ретроспективном когортном исследовании Nishizaki N. et al, после PMX-DHP в группе EOS медиана значения a/A PO2 значимо возросла с 0,19 (0,12–0,43) до 0,55 (0,36–1,33), p = 0,037 [34].

В описании клинического случая Kim Y.A. et al, PMX-DHP привело лишь к кратковременному улучшению PaO2/FiO2, что тем не менее позволило отлучить пациента от ЭКМО [43], а в исследовании Tokumasu H. et al после начала экстракорпорпальной гемокоррекции с полимиксином В отмечалось увеличение PaO2/FiO2 с 70,84 до 145 [41].

Динамика лабораторных маркеров у детей и новорожденных после применения PMX-DHP

Исследований, описывающих изменение уровня эндотоксина после PMX-DHP у детей и новорожденных немного, и методология оценки разнородна. Например, Yaroustovsky M. et al отмечают, что в результате однократной PMX-DHP в течение 2 часов EAA снизился в среднем на 19,5% [28]. Watanabe G. et al применяли дважды с перерывом в 18 часов плазмосорбцию с помощью Toraymyxin PMX-01R® в течение 2,5 часов: уровень эндотоксина до процедуры составлял ≥ 2 000 пг/мл, после снизился, но незначительно (< 2 000 пг/мл), но два через дня после процедуры снизился до 441,3 пг/мл и еще через три дня до 22,1 пг/мл [46].

Помимо различной методологии оценки результатов, различны особенности проведения процедуры, например, например, при описании изменений маркеров системного воспаления у детей и новорожденных после PMX-DHP. Наиболее наглядно это иллюстрируют результаты изменения уровня ИЛ-6 после PMX-DHP у детей и новорожденных на примере различных статей (табл. 3).

Осложнения и риски при проведении PMX-DHP у детей и новорожденных

В большинстве исследований заявляется об отсутствии случаев серьезных осложнений [28, 31, 33, 38, 40, 42, 43, 46]. Maede Y. et al сообщают о возникшей ретинопатии недоношенных в группе PMX-DHP [31]. В исследовании Nishizaki N. et al у половины младенцев возникло внутрижелудочковое кровоизлияние в группе EOS [34], также о случае подобного осложнения сообщают Saetang P. Et al [29]. Sawada M. et al в своем исследовании отмечали гипотермию, образование микротромбов в контуре, тромбоцитопению и временное падение артериального давления в начале процедуры [30]. Также можно отметить сообщение Tokumasu H. et al о формировании в последствии умственной отсталости у ребенка, которому проводили PMX-DHP [41].

Текущее состояние и перспективы применения PMX-DHP в комплексной терапии критических состояний

Применение полимиксиновой гемоперфузии в педиатрической и неонатальной популяциях представляет собой область с выраженным глобальным разрывом между клинической практикой и формальной доказательной базой. Колонка PMX-05R для детей и пожилых пациентов с массой тела менее 40 кг была выпущена в 2005 году, а колонка PMX-01R для использования у новорожденных или недоношенных детей была выпущена всего лишь в 2011 г. [48]. Крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования по применению PMX-DHP в педиатрии на данный момент не проводились.

В 2021 г. в международных рекомендациях по лечению сепсиса и септического шока Surviving sepsis campaign была оставлена рекомендация не использовать гемоперфузию с полимиксином В для взрослых с сепсисом или септическим шоком, с пометкой: слабый уровень убедительности рекомендации, низкое качество доказательств [49]. И нет упоминания о PMX-DHP в международных

Таблица 3. Динамика изменения уровня ИЛ-6 до и после PMX-DHP у детей и новорожденных
Table 3. Dynamics of changes in IL-6 levels before and after PMX-DHP in children and newborns

Статья / Article	Уровень ИЛ-6 до PMX-DHP, пг/мл / IL-6 level before PMX-DHP, pg/mL	Уровень ИЛ-6 после PMX-DHP, пг/мл / IL-6 level after PMX-DHP, pg/mL	Особенности процедуры / Features of the procedure
Nishizaki N. et al, 2021 [45]	6 792	73	Однократно, PMX-DHP в течение 5,2 часа
Nanishi E. et al, 2016 [43]	387	192	Однократно, PMX-DHP в течение 2 часов
Maede Y. et al, 2016 [32]	≥ 1 000	< 500	Однократно, PMX-DHP в течение 2 часов, затем CHDF в течение 2 часов
Nishizaki N. et al, 2020 [34]	8 396 (5,000–58,500)	1 235 (393–37,625)	Двухкратно, PMX-DHP в течение 2 часов

рекомендации кампании «Выживание при сепсисе» по лечению септического шока и дисфункции органов, связанной с сепсисом, у детей [50].

Членами рабочей группы Кампании по выживанию при сепсисе и возможностям исследования методов лечения инфекций и очистки крови была отмечена недостаточность данных для оценки эффективности терапии «очистки крови», и рекомендовано проведение дальнейших клинических испытаний для определения оптимальной выборки пациентов и технологий среди таких как, сорбция эндотоксинов, сорбция медиаторов воспаления и плазмообмен [51]. Так же в консенсусном отчете 30-й рабочей группы Acute Disease Quality Initiative отмечено, что гемоадсорбция эндотоксинов выявила возможные целевые фенотипы для более крупных РКИ [52].

Заключение

Несмотря на то, что колонки PMX-05R и PMX-01R были специально разработаны для использования у детей и новорожденных 20 и 14 лет назад, в нашей стране они были зарегистрированы совсем недавно. Постепенное накопление доказательной базы эффективности данной методики у взрослых пациентов значимо повышает интерес к применению PMX-DHP у детей и новорожденных с сепсисом и септическим шоком. Однако в научной литературе к моменту написания статьи имеется мало информации о ее эффективности в детской реаниматологии, а имеющиеся данные трудно сопоставимы ввиду разнородности дизайнов исследований, целевых групп, контрольных точек, измеряемых лабораторных маркеров, различных вариантов совместного использования сорбции с полимиксином В и других видов экстракорпоральной терапии, их продолжительности, кратности и прочего. Ввиду этого, пока не представляется возможным доказательно обсуждать конечные результаты. Однако, среди имеющихся научных статей на тему применения PMX-DHP у детей и новорожденных с сепсисом и септическим шоком есть тенденция к накоплению данных о положительном влиянии этой технологии на гемодинамику и оксигенацию, что в будущем может стать предметом для систематического анализа, а сама процедура – одной из полезных опций интенсивной терапии.

Появление зарегистрированных в Российской Федерации полимиксиновых колонок для применения у детей и новорожденных делает осуществимыми организацию крупных РКИ в педиатрии. Необходимо проведение многоцентровых педиатрических РКИ для формирования единой глобальной доказательной базы и интеграции метода в клинические руководства.

Конфликт интересов

Д.Л. Шукевич входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Д.Д. Карташев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены за счет средств финансирования поискового научного исследования «Эндоваскулярные, гибридные, экстракорпоральные технологии профилактики и лечения патологии сердца и сосудов в кардиохирургии», номер государственной регистрации 12033000031-0 от 30.03.2023 года.

Информация об авторах

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук заведующий лабораторией анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Карташев Данил Денисович, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-3293-7846

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Author Information Form

Shukevich Dmitry L., PhD, MD, Head of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Kartashev Danil D., Junior Researcher of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-3293-7846

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Вклад авторов в статью

ШДЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДД – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SDL – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDD – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAA – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ni M., Zhou J., Hu M., Zhou W., Yuan T. Global, regional, and national burden of neonatal infectious diseases from 1990 to 2021. Transl Pediatr. 2025; 14 (7): 1498-1510. doi:10.21037/tp-2025-57

2. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2013; 14 (7): 686-693. doi:10.1097/PCC.0b013e3182917fad

3. Sepsis - World Health Organization (WHO). Режим доступа: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis (дата обращения 30.10.2025)

4. Neonatal mortality - UNICEF DATA. Режим доступа: https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality (дата обращения 30.10.2025)

5. Murphy S.L., Kochanek K.D., Xu J.Q., Arias E. Mortality in the United States, 2023. NCHS Data Brief, no 521. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2024. doi:10.15620/cdc/170564

6. Goldstein B., Giroir B., Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6 (1): 2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6

7. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R., et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. JAMA. 2024; 331 (8): 665-674. doi:10.1001/jama.2024.0179

8. Watson R.S., Argent A.C., Sorce L.R., et al. The 2024 Phoenix Sepsis Score Criteria: part 1, the evolution in definition of sepsis and septic shock. Pediatr Crit Care Med. 2025; 26 (2): e246-e251. doi:10.1097/PCC.0000000000003664

9. Vesentini S., Soncini M., Zaupa A., Silvestri V., Fiore G.B., Redaelli A. Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. Int J Artif Organs. 2006; 29 (2): 239-250. doi:10.1177/039139880602900210

10. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). Ther Apher Dial. 2003; 7 (1): 108-114. doi:10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x

11. Mitaka C., Kusaoi M., Kawagoe I., Satoh D. Up-to-date information on polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion for septic shock. Acute Crit Care. 2021; 36 (2): 85-91. doi:10.4266/acc.2021.00150

12. Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. Immunity. 1999; 11 (4): 443-451. doi:10.1016/s1074-7613(00)80119-3

13. Munford R.S. Endotoxemia-menace, marker, or mistake?. J Leukoc Biol. 2016; 100 (4): 687-698. doi:10.1189/jlb.3RU0316-151R

14. Suffredini A.F., Fromm R.E., Parker M.M., et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med. 1989; 321 (5): 280-287. doi:10.1056/NEJM198908033210503

15. Vesentini S., Soncini M., Fiore G.B., Redaelli A. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: molecular interactions. Contrib Nephrol. 2010; 167: 45-54. doi:10.1159/000315918

16. Fiore G.B., Soncini M., Vesentini S., Redaelli A. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: hydrodynamics of sorption. Contrib Nephrol. 2010; 167: 55-64. doi:10.1159/000315919

17. Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Древаль Р.О., Заботина А.Н. Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023; 20 (1): 6-16

18. Ayoub Moubareck C. Polymyxins and bacterial membranes: a review of antibacterial activity and mechanisms of resistance. Membranes (Basel). 2020; 10 (8): 181. doi:10.3390/membranes10080181

19. Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H., et al. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. Acta Med Okayama. 2009; 63 (1): 65-69. doi:10.18926/AMO/31855

20. Wang Y., Liu Y., Sarker K.P., et al. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. FEBS Lett. 2000; 470 (2): 151-155. doi:10.1016/s0014-5793(00)01313-2

21. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. Endotoxemia and endotoxin shock: disease, diagnosis and therapy. In: Extracorporeal removal of endotoxin: The polymyxin B-immobilized fiber cartridge.Tania T., Shojib H., Guadagnic G., Peregod A. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2010. vol 167. p. 35–44. doi:10.1159/isbn.978-3-8055-9485-1

22. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Регистрационный номер медицинского изделия РЗН 2023/20300. Режим доступа: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch (дата обращения 30.10.2025)

23. Ibaraki S., Wada N., Yoshihui O., et al. Guidelines for acute blood purification therapy for newborns by extracorporeal circulation. Journal of the Japanese Society of Premature Infants. 2013; 25: 89-97. (In Japan.)

24. Wada N., Kasai M., Nakamura T., et al. Endotoxin removal therapy guidelines in children and newborns. Journal of the Japanese Society of Immature and Newborn Children. 2010; 22 (2): 73-75. (In Japan.)

25. Рябцев Д.В., Лежнёв А.А., Александров А.Е., и др. Анализ структуры и факторов риска развития осложнений после кардиохирургических вмешательств у детей по данным сложного регистра пациентов с врожденными пороками сердца Российской Федерации. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2019; 7 (4): 7-14

26. Sen A.C., Morrow D.F., Balachandran R., et al.

Postoperative infection in developing world congenital heart surgery programs: data from the international quality improvement collaborative. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017; 10 (4): e002935. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002935

27. Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Куфа М.А., и др. Трагедии детского эндокардита. Педиатрия и неонатология. 2018; 4 (52): 86-92

28. Yaroustovsky M., Abramyan M., Rogalskaya E., Komardina E. Selective polymyxin hemoperfusion in complex therapy of sepsis in children after cardiac surgery. Blood Purif. 2021; 50 (2): 222-229. doi:10.1159/000510126

29. Saetang P., Samransamruajkit R., Singjam K., Deekajorndech T. Polymyxin B hemoperfusion in pediatric septic shock: single-center observational case series. Pediatr Crit Care Med. 2022; 23 (8): e386-e391. doi:10.1097/PCC.0000000000002969

30. Sawada M., Watanabe Sh., Ogino Y., et al. Endotoxin adsorption therapy for low-weight infants - 9 example consider. Journal of the Japanese Society for Acute Blood Purification. 2012; 3 (1): 34-39. (In Japan.)

31. Kawachi M., Sawada M., Usui M., et al. Results of endotoxin adsorption therapy for newborns weighing less than 2 kg. Journal of the Japanese Society of Acute Hematology and Chemistry. 2014; 5 (2): 156-159. (In Japan.)

32. Maede Y., Ibara S., Tokuhisa T., et al. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration in premature neonates with systemic inflammatory response syndrome. Pediatr Int. 2016; 58 (11): 1176-1182. doi:10.1111/ped.13006

33. Nishizaki N., Hirano D., Miyasho T., Obinata K, Shoji H., Shimizu T. Evaluation of urinary IL-6 in neonates with septic shock treated with polymyxin B-immobilized fiber column. Pediatr Int. 2017; 59 (9): 1032-1033. doi:10.1111/ped.13348

34. Nishizaki N., Hara T., Obinata K., Nakagawa M., Shimizu T. Clinical effects and outcomes after polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment for septic shock in preterm neonates. Pediatr Crit Care Med. 2020; 21 (2): 156-163. doi:10.1097/PCC.0000000000002132

35. Aldewereld Z., Carcillo J.A. Could there be a biologically plausible niche for polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment in early onset neonatal septic shock?. Pediatr Crit Care Med. 2020; 21 (2): 202-203. doi:10.1097/PCC.0000000000002164

36. Nishizaki N., Shima T., Watanabe A., Obinata K., Shimizu T. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock. Tohoku J Exp Med. 2021; 253 (4): 275-281. doi:10.1620/tjem.253.275

37. Morishita Y., Kita Y., Ohtake K, et al. Successful treatment of sepsis with polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in a child after living donor liver transplantation. Dig Dis Sci. 2005; 50 (4): 757. doi:10.1007/s10620-005-2569-x

38. Kihara H., Ohta T., Fukuhara R., et al. A case of neonatal gastric rupture undergoing PMX-DHP. Journal of Nephrology. 2007; 20 (1): 71-76. (In Japan.)

39. Hasegawa K., Koyama M., Ohara Sh., et al. A 6-year-old child with septic shock after idiopathic gastric rupture with endotoxin adsorption and continuous hemodiafiltration. Journal of Dialysis Society. 2011; 44 (1): 73-78. (In Japan.)

40. Hirakawa E, Ibara S, Tokuhisa T, et al. Septic neonate rescued by polymyxin B hemoperfusion. Pediatr Int. 2013;55(3):e70-e72. doi:10.1111/ped.12029

41. Tokumasu H., Watabe S., Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis. Pediatr Int. 2016; 58 (3): 237-240. doi:10.1111/ped.12776

42. Nishizaki N., Nakagawa M., Hara S., et al. Effect of PMX-DHP for sepsis due to ESBL-producing E. coli in an extremely low-birthweight infant. Pediatr Int. 2016; 58 (5): 411-414. doi:10.1111/ped.12825

43. Nanishi E., Hirata Y., Lee S., et al. Polymyxin-B immobilized column-direct hemoperfusion for adolescent toxic shock syndrome. Pediatr Int. 2016; 58 (10): 1051-1054. doi:10.1111/ped.13087

44. Kim Y.A., Kim H., Kim Y.M., Park S.E. A successful application of adult polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion to a neonate with septic shock. Acute Crit Care. 2019; 34 (4): 284-288. doi:10.4266/acc.2017.00528

45. Nishizaki N., Shimizu T. Is exchange transfusion for severe neonatal infection preferable to polymyxin B-immobilized fiber column for direct hemoperfusion: pros and cons. Tohoku J Exp Med. 2021; 254 (2): 141-142. doi:10.1620/tjem.254.141

46. Watabe G., Watabe T., Iwatani R., et al. The standard extracorporeal circulation method was used for ultra-low birth weight infants as an attempt to adsorb endotoxins. Journal of Dialysis Society 2022; 55 (1): 25-28. (In Japan.)

47. Барбараш Л.С., Григорьев Е.В., Плотников Г. П., Шукевич Д.Л., Шукевич Л.Е. Гемодинамика и гидродинамический статус в течение заместительной почечной терапии при системном воспалительном ответе инфекционной и неинфекционной этиологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 2: 39-44

48. Shimizu T., Miyake T., Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. Ann Gastroenterol Surg. 2017; 1 (2): 105-113. doi:10.1002/ags3.12015

49. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47 (11): 1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y

50. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med. 2020; 21 (2): e52-e106. doi:10.1097/PCC.0000000000002198

51. Martin-Loeches I., Nunnally M.E., Hellman J., et al. Surviving sepsis campaign: research opportunities for infection and blood purification therapies. Crit Care Explor. 2021; 3 (9): e0511. doi:10.1097/CCE.0000000000000511

52. Bellomo R., Ankawi G., Bagshaw S.M., et al. Hemoadsorption: consensus report of the 30th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nephrol Dial Transplant. 2024; 39 (12): 1945-1964. doi:10.1093/ndt/gfae089

REFERENCES

1. Ni M., Zhou J., Hu M., Zhou W., Yuan T. Global, regional, and national burden of neonatal infectious diseases from 1990 to 2021. Transl Pediatr. 2025; 14 (7): 1498-1510. doi:10.21037/tp-2025-57

2. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2013; 14 (7): 686-693. doi:10.1097/PCC.0b013e3182917fad

3. 3. Sepsis - World Health Organization (WHO). Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis (accessed 30.10.2025)

4. 4. Neonatal Mortality - UNICEF DATA. Available at: https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality (accessed 30.10.2025)

5. Murphy S.L., Kochanek K.D., Xu J.Q., Arias E. Mortality in the United States, 2023. NCHS Data Brief, no 521. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2024. doi:10.15620/cdc/170564

6. Goldstein B., Giroir B., Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6 (1): 2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6

7. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R., et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. JAMA. 2024; 331 (8): 665-674. doi:10.1001/jama.2024.0179

8. Watson R.S., Argent A.C., Sorce L.R., et al. The 2024 Phoenix Sepsis Score Criteria: part 1, the evolution in definition of sepsis and septic shock. Pediatr Crit Care Med. 2025; 26 (2): e246-e251. doi:10.1097/PCC.0000000000003664

9. Vesentini S., Soncini M., Zaupa A., Silvestri V., Fiore G.B., Redaelli A. Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. Int J Artif Organs. 2006; 29 (2): 239-250. doi:10.1177/039139880602900210

10. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). Ther Apher Dial. 2003; 7 (1): 108-114. doi:10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x

11. Mitaka C., Kusaoi M., Kawagoe I., Satoh D. Up-to-date information on polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion for septic shock. Acute Crit Care. 2021; 36 (2): 85-91. doi:10.4266/acc.2021.00150

12. Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. Immunity. 1999; 11 (4): 443-451. doi:10.1016/s1074-7613(00)80119-3

13. Munford R.S. Endotoxemia-menace, marker, or mistake?. J Leukoc Biol. 2016; 100 (4): 687-698. doi:10.1189/jlb.3RU0316-151R

14. Suffredini A.F., Fromm R.E., Parker M.M., et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med. 1989; 321 (5): 280-287. doi:10.1056/NEJM198908033210503

15. Vesentini S., Soncini M., Fiore G.B., Redaelli A. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: molecular interactions. Contrib Nephrol. 2010; 167: 45-54. doi:10.1159/000315918

16. Fiore G.B., Soncini M., Vesentini S., Redaelli A. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: hydrodynamics of sorption. Contrib Nephrol. 2010; 167: 55-64. doi:10.1159/000315919

17. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Dreval R.O., Zabotina A.N. Clinical and economic evaluation of the use of selective sorption methods of extracorporeal hemocorrection in intensive care unit patients. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2023; 20 (1): 6-16

18. Ayoub Moubareck C. Polymyxins and bacterial membranes: a review of antibacterial activity and mechanisms of resistance. Membranes (Basel). 2020; 10 (8): 181. doi:10.3390/membranes10080181

19. Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H., et al. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. Acta Med Okayama. 2009; 63 (1): 65-69. doi:10.18926/AMO/31855

20. Wang Y., Liu Y., Sarker K.P., et al. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. FEBS Lett. 2000; 470 (2): 151-155. doi:10.1016/s0014-5793(00)01313-2

21. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. Endotoxemia and endotoxin shock: disease, diagnosis and therapy. In: Extracorporeal removal of endotoxin: The polymyxin B-immobilized fiber cartridge.Tania T., Shojib H., Guadagnic G., Peregod A. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2010. vol 167. p. 35–44. doi:10.1159/isbn.978-3-8055-9485-1

22. State Register of Medical Devices and Organizations (Individual Entrepreneurs) Engaged in the Production and Manufacturing of Medical Devices. Medical Device Registration Number RZN 2023/20300. Available at: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch (access 30.10.2025)

23. Ibaraki S., Wada N., Yoshihui O., et al. Guidelines for acute blood purification therapy for newborns by extracorporeal circulation. Journal of the Japanese Society of Premature Infants. 2013; 25: 89-97. (In Japan.)

24. Wada N., Kasai M., Nakamura T., et al. Endotoxin removal therapy guidelines in children and newborns. Journal of the Japanese Society of Immature and Newborn Children. 2010; 22 (2): 73-75. (In Japan.)

25. Ryabtsev D.V., Lezhnev A.A., Aleksandrov A.E., et al. Analysis of the structure and risk factors for the development of complications after cardiac surgery in children according to data from a complex registry of patients with congenital heart defects in the Russian Federation. Clinical and experimental surgery. 2019; 7 (4): 7-14. (In Russ)

26. Sen A.C., Morrow D.F., Balachandran R., et al. Postoperative infection in developing world congenital heart surgery programs: data from the international quality improvement collaborative. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017; 10 (4): e002935. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002935

27. Degtyareva E.A., Zhdanova O.I., Kufa M.A., et al. Tragedies of childhood endocarditis. Pediatrics and Neonatology. 2018; 4 (52): 86-92. (In Russ)

28. Yaroustovsky M., Abramyan M., Rogalskaya E., Komardina E. Selective polymyxin hemoperfusion in complex therapy of sepsis in children after cardiac surgery. Blood Purif. 2021; 50 (2): 222-229. doi:10.1159/000510126

29. Saetang P., Samransamruajkit R., Singjam K., Deekajorndech T. Polymyxin B hemoperfusion in pediatric septic shock: single-center observational case series. Pediatr Crit Care Med. 2022; 23 (8): e386-e391. doi:10.1097/PCC.0000000000002969

30. Sawada M., Watanabe Sh., Ogino Y., et al. Endotoxin adsorption therapy for low-weight infants - 9 example consider. Journal of the Japanese Society for Acute Blood Purification. 2012; 3 (1): 34-39. (In Japan.)

31. Kawachi M., Sawada M., Usui M., et al. Results of endotoxin adsorption therapy for newborns weighing less than 2 kg. Journal of the Japanese Society of Acute Hematology and Chemistry. 2014; 5 (2): 156-159. (In Japan.)

32. Maede Y., Ibara S., Tokuhisa T., et al. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration in premature neonates with systemic inflammatory response syndrome. Pediatr Int. 2016; 58 (11): 1176-1182. doi:10.1111/ped.13006

33. Nishizaki N., Hirano D., Miyasho T., Obinata K, Shoji H., Shimizu T. Evaluation of urinary IL-6 in neonates with septic shock treated with polymyxin B-immobilized fiber column. Pediatr Int. 2017; 59 (9): 1032-1033. doi:10.1111/ped.13348

34. Nishizaki N., Hara T., Obinata K., Nakagawa M., Shimizu T. Clinical effects and outcomes after polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment for septic shock in preterm neonates. Pediatr Crit Care Med. 2020; 21 (2): 156-163. doi:10.1097/PCC.0000000000002132

35. Aldewereld Z., Carcillo J.A. Could there be a biologically plausible niche for polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment in early onset neonatal septic shock?. Pediatr Crit Care Med. 2020; 21 (2): 202-203. doi:10.1097/PCC.0000000000002164

36. Nishizaki N., Shima T., Watanabe A., Obinata K., Shimizu T. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock. Tohoku J Exp Med. 2021; 253 (4): 275-281. doi:10.1620/tjem.253.275

37. Morishita Y., Kita Y., Ohtake K, et al. Successful treatment of sepsis with polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in a child after living donor liver transplantation. Dig Dis Sci. 2005; 50 (4): 757. doi:10.1007/s10620-005-2569-x

38. Kihara H., Ohta T., Fukuhara R., et al. A case of neonatal

gastric rupture undergoing PMX-DHP. Journal of Nephrology. 2007; 20 (1): 71-76. (In Japan.)

39. Hasegawa K., Koyama M., Ohara Sh., et al. A 6-year-old child with septic shock after idiopathic gastric rupture with endotoxin adsorption and continuous hemodiafiltration. Journal of Dialysis Society. 2011; 44 (1): 73-78. (In Japan.)

40. Hirakawa E, Ibara S, Tokuhisa T, et al. Septic neonate rescued by polymyxin B hemoperfusion. Pediatr Int. 2013;55(3):e70-e72. doi:10.1111/ped.12029

41. Tokumasu H., Watabe S., Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis. Pediatr Int. 2016; 58 (3): 237-240. doi:10.1111/ped.12776

42. Nishizaki N., Nakagawa M., Hara S., et al. Effect of PMX-DHP for sepsis due to ESBL-producing E. coli in an extremely low-birthweight infant. Pediatr Int. 2016; 58 (5): 411-414. doi:10.1111/ped.12825

43. Nanishi E., Hirata Y., Lee S., et al. Polymyxin-B immobilized column-direct hemoperfusion for adolescent toxic shock syndrome. Pediatr Int. 2016; 58 (10): 1051-1054. doi:10.1111/ped.13087

44. Kim Y.A., Kim H., Kim Y.M., Park S.E. A successful application of adult polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion to a neonate with septic shock. Acute Crit Care. 2019; 34 (4): 284-288. doi:10.4266/acc.2017.00528

45. Nishizaki N., Shimizu T. Is exchange transfusion for severe neonatal infection preferable to polymyxin B-immobilized fiber column for direct hemoperfusion: pros and cons. Tohoku J Exp Med. 2021; 254 (2): 141-142. doi:10.1620/tjem.254.141

46. Watabe G., Watabe T., Iwatani R., et al. The standard extracorporeal circulation method was used for ultra-low birth weight infants as an attempt to adsorb endotoxins. Journal of Dialysis Society 2022; 55 (1): 25-28. (In Japan.)

47. Barbarash L.S., Grigoriev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Shukevich L.E. Hemodynamics and hydrodynamic status during renal replacement therapy in systemic inflammatory response of infectious and non-infectious etiology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2012; 2: 39-44. (In Russ)

48. Shimizu T., Miyake T., Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. Ann Gastroenterol Surg. 2017; 1 (2): 105-113. doi:10.1002/ags3.12015

49. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47 (11): 1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y

50. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med. 2020; 21 (2): e52-e106. doi:10.1097/PCC.0000000000002198

51. Martin-Loeches I., Nunnally M.E., Hellman J., et al. Surviving sepsis campaign: research opportunities for infection and blood purification therapies. Crit Care Explor. 2021; 3 (9): e0511. doi:10.1097/CCE.0000000000000511

52. Bellomo R., Ankawi G., Bagshaw S.M., et al. Hemoadsorption: consensus report of the 30th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nephrol Dial Transplant. 2024; 39 (12): 1945-1964. doi:10.1093/ndt/gfae089

Для цитирования: *Шукевич Д.Л., Карташев Д.Д., Михайлова А.А. Гемоперфузия на колонке с иммобилизованным полимиксином В у детей и новорожденных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 228-239. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-228-239*

To cite: *Shukevich D.L., Kartashev D.D., Mikhaylova A.A. Hemoperfusion on a column with immobilized polymyxin B in children and newborns. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 228-239. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-228-239*

УДК 616-092
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-240-256

СОПРЯЖЕННОСТЬ МИКРО- И МАКРОЦИРКУЛЯЦИИ – ОБОСНОВАНИЕ РАСШИРЕННОГО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.А. Михайлова, Т.А. Баев, Е.В. Григорьев, А.А. Ивкин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Основные методы оценки макроциркуляции, такие как инвазивное и неинвазивное артериальное давление, показатели гемодинамики малого круга кровообращения, показатели инвазивного измерения сократительной способности сердца, используемые в повседневной практике для мониторинга состояния адекватности системной перфузии, представляют собой только малую долю состояния реального состояния макро- и микроциркуляции. Основной тенденцией по развитию мониторинга является оценка сопряженности циркуляции на разных уровнях – сопряженность микро- и макроциркуляции. Возможность использования комбинации стандартных методов оценки системного кровотока и наличие методик online исследования состояния микрососудистого русла, равно как и биохимических маркеров состоятельности эндотелиального русла, позволяет подходить к интенсивной терапии более целесообразным.

Резюме

Современные клинические рекомендации по интенсивной терапии критических состояний опираются в основной массе на принципы коррекции системных гемодинамических параметров при помощи инфузионных сред, кардиотонической и вазопрессорной поддержки. Однако результативность такого подхода, по-видимому, требует дальнейшего поиска и исследования иных патогенетических методов терапии, поскольку клинические исследования приходят к заключению, что успешное восстановление параметров макрогемодинамики на фоне использования привычных схем терапии часто не приводит к успешному восстановлению микроциркуляторного кровотока. Именно нарушения микроциркуляции являются центральным звеном патологических процессов в организме. Популярные методы оценки состояния микроциркуляции тканей представляются исключительно суррогатными методами. Они во многом не совпадают с действительным состоянием микроциркуляции. Целью нашего обзора стал поиск современных и доступных методов прямого наблюдения и оценки состояния микроциркуляции (микроскопия темного поля, лазерный допплеровский флоуметр, оптическая когерентная томография) и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции которые позволяют уже сейчас переходить от простого выполнения тривиальных алгоритмов к реальному началу персонализированной интенсивной терапии, направленной на разрешения тканевой гипоксемии и, как итог, разрешение критического состояния.

Ключевые слова Микроциркуляция • Интенсивная терапия • ПОН • Гемодинамическая когерентность • Эндотелиальный гликокаликс • БИК-спектроскопия • ЛДФ • ТВМ

Поступила в редакцию: *25.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.11.2025;* ***принята к печати:*** *16.12.2025*

Для корреспонденции: *Алена Александровна Михайлова, carfagenez@mail.ru, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alyona A. Mikhailova, carfagenez@mail.ru, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

COUPLING OF MICRO- AND MACRO-CIRCULATION – RATIONALE FOR ADVANCED INSTRUMENTAL MONITORING IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

A.A. Mikhailova, T.A. Baev, E.V. Grigoriev, A.A. Ivkin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The main methods of assessing macrocirculation, such as invasive and noninvasive blood pressure, indicators of hemodynamics of the small circle of blood circulation, indicators of invasive measurement of cardiac contractility, used in daily practice to monitor the adequacy of systemic perfusion, represent only a small fraction of the actual state of macro- and microcirculation. The main trend in the development of monitoring is the assessment of the conjugacy of circulation at different levels – the conjugacy of micro- and macrocirculation. The possibility of using a combination of standard methods for assessing systemic blood flow and the availability of online methods for examining the state of the microvascular bed, as well as biochemical markers of the endothelial bed, makes it possible to approach intensive care more appropriately.

Abstract

Clinical recommendations for the intensive care of critical conditions are mainly based on the principles of correction of systemic hemodynamic parameters using infusion media, cardiotonic and vasopressor support. However, the effectiveness of this approach, apparently, requires further research of other pathogenetic therapies, since clinical studies conclude that successful restoration of macrohemodynamical parameters against the background of the use of conventional therapy regimens often does not lead to successful restoration of microcirculatory blood flow. Microcirculation disorders are the central link of pathological processes in the body. Popular methods for assessing the state of tissue microcirculation are represented exclusively by surrogate methods. They largely do not coincide with the actual state of microcirculation. The purpose of our review was to search for modern and affordable methods of direct observation and assessment of microcirculation (dark field microscopy, laser Doppler flowmeter, optical coherence tomography) and biochemical markers of endothelial dysfunction that allow us to move from simple implementation of trivial algorithms to the real beginning of personalized intensive therapy aimed at resolving tissue hypoxemia and resolving critical condition.

Keywords Microcirculation • Intensive care • MODS • Hemodynamic coherence • Endothelial glycocalyx • NIRS • LDF • SDFM

Received: *25.10.2025;* ***received in revised form:*** *14.11.2025;* ***accepted:*** *16.12.2025*

Список сокращений

ГК	– гемодинамическая когерентность	СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ИК	– искусственное кровообращение	ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ЛДФ	– лазерная допплеровская флоуметрия	СШ	– септический шок
МЦР	– микроциркуляторное русло	ТМ	– тромбомодулин
ОКТА	– оптическая когерентная томография-ангиография	ФВ	– фактор Виллебранда
		ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОпечН	– острая печеночная недостаточность		
ОПП	– острое повреждение почек	NO	– оксид азота

Введение

Интенсивная терапия пациентов с различными видами шока остается значимой проблемой в медицине критических состояний. Методы, которые рекомендуются национальными руководствами и клиническими гайдлайнами сосредоточены, прежде всего, на рекомендациях по применению инфузионных сред и вазоактивных препаратов, нацеленных на нормализацию системных гемодинамических параметров (доставка кислорода, потребление кислорода, сердечный выброс, артериальное давление и смешанная венозная сатурация), и обоснова-

REVIEWS

ны большим числом проведенных экспериментальных и клинических исследований, а также включением параметров макрогемодинамики в качестве целевых показателей в клинические рекомендации по мониторингу и терапии всех видов шока. Однако итогом данного рода исследований были незначительные отличия в параметрах выживаемости при сравнении между группами пациентов, в которых применялись алгоритмы, основанные на достижении целевых показателей доставки и потребления кислорода. Ряд исследователей показали, что мониторинг микроциркуляции и факт доказательства восстановления или не восстановления адекватной перфузии объясняет неэффективность методов терапии, направленных на достижение показателей центральной гемодинамики [1–4].

В большинстве иностранных и отечественных клинических рекомендаций оценка параметров микроциркуляции основана на использовании показателей системной перфузии: лактата, веноартериального градиента по уровню pCO2, смешанной венозной сатурации, времени наполнения капилляров, температурному градиенту. Однако данные показатели считаются «суррогатными» и не обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности в отношении прогноза восстановления микроциркуляции [1].

Материалы и методы – систематический сбор и анализ научной литературных источников в агрегаторах PubMed, Web of Science, eLibrary.

Обсуждение

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – значительный фактор, влияющий на показатели летальности у пациентов в медицине критических состояний.

Нарушение гемодинамической когерентности (ГК), вызванной синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) у некоторых групп больных, приводит к персистенции СПОН и критического состояния [1–3]. Отсутствие общепринятой теории развития СПОН усложняет решение задачи полного предотвращения развития подобного критического синдрома. Существует мнение, что основной вклад в развитие СПОН осуществляет митохондриально-микроциркуляторный дистресс. Нарушение микроциркуляции в ответ на повреждение приводит к тканевой гипоксии и ремоделированию митохондриального «дыхания», провоцируя накопление активных форм кислорода, нарушение биохимических процессов в митохондриях [2]. Переход клеток на анаэробное окисление приводит к апоптозу и выбросу DAMP, негативно влияющих на микроциркуляторное русло (МЦР). Патологический цикл замыкается, и органная дисфункция усугубляется, приводя к развитию СПОН.

Несмотря на постоянное развитие методов органной поддержки, прогрессирование СПОН ассоциировано с повышением летальности у этого пула больных. Методы предупреждения СПОН являются одним из актуальных направлений в современной медицине критических состояний. На данный момент существует несколько методик прогнозирования СПОН: оптические методы оценки микроциркуляции (NIRS, лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ), боковая темнопольная спектроскопия), использование машинного обучения на основе системы больших данных для создания программного обеспечения с целью прогнозирования риска развития СПОН у конкретного больного, а также лабораторная диагностика предикторов СПОН (митохондриальная ДНК и циркулирующая ДНК, предшественники маркеров ССВО) [3, 4]. В основе острого или хронического критического состояния ведущая роль отводится гипоксии как фактору, провоцирующему и поддерживающему органную дисфункцию.

Гипоксия тканей и порочный круг ухудшения гипоксии (рис. 1) обусловливают увеличенным расстоянием диффузии между заполненными эритроцитами капиллярами и клетками тканей, вызванным накоплением тканевой воды в сочетании со сниженной растворимостью кислорода в крови и его транспортом в ткани. Поскольку такое состояние может быть связано с системной гиповолемией, оно может побудить интенсивиста к дальнейшему введению жидкостей, что может вызвать еще больший отек тканей и дисфункцию органов. Зачастую, основные методы интенсивной терапии направлены на разрушение порочного круга гипоксии и обеспечения адекватного транспорта кислорода к тканям (рис. 1).

Цель реанимации в традиционном ее понимании направлена на стабилизацию системных параметров кровообращения и оксигенации, поскольку ожидается, что нормализация последних приведет к параллельному улучшению перфузии микроцир-

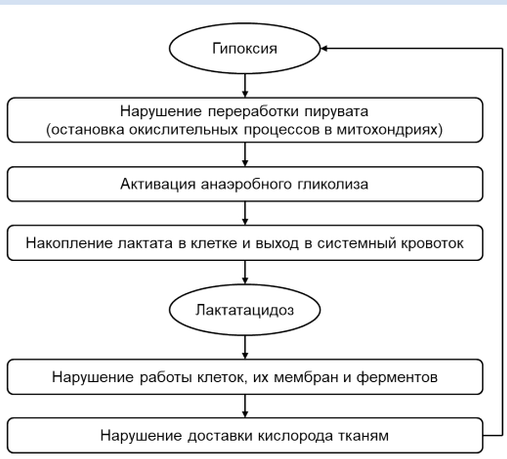


Рисунок 1. Порочный круг гипоксии
Figure 1. The vicious cycle of hypoxia

куляции и позволит восстановить оксигенацию тканей, сам факт одновременного восстановления микро- и макроциркуляции был назван термином «гемодинамическая когерентность» (термин введен Can Ince). Однако у многих пациентов потеря ГК ведет к феномену не восстановления перфузии и прогрессированию полиорганной недостаточности [5–7]. ГК между макро- и микроциркуляцией – состояние, при котором интенсивная терапия, направленная на коррекцию системной гемодинамики, эффективно корригирует регионарную органную и микроциркуляторную перфузию и доставку кислорода в орган с целью сохранения функциональной целостности клеток и тканей. Во многих исследованиях в литературе описаны состояния потери ГК, когда реанимация приводит к нормализации системной гемодинамики, но не приводит к параллельному улучшению микроциркуляторной перфузии и оксигенации [5, 8].

Нормализация системного кровообращения без параллельного улучшения периферического и микроциркуляторного кровотока конкретных органов в таком случае становится малоэффективной. [6, 8]

Очевидно, что регуляция кровотока и транспорта кислорода является чрезвычайно сложной системой, которая объединяет клеточные потребности с механизмами регуляции функционального состояния сосудов. Для того чтобы гемодинамический мониторинг мог быть использован для принятия решений в интенсивной терапии, мониторинг системной гемодинамики необходимо расширить, включив в него методы мониторинга микроциркуляции [9].

Четыре типа изменений микроциркуляции (рис. 2), лежащих в основе потери ГК, были описаны ранее [10]. Каждый из этих классов микроциркуляторных нарушений связан с уменьшением функциональной плотности капилляров и, следовательно, снижением способности сосудов микроциркуляции транспортировать кислород к тканям.

Изменения первого типа обычно можно наблюдать у пациентов с сепсисом. Сохранение этого вида нарушения микроциркуляции при нормализации параметров системной гемодинамики было связано с прогрессированием полиорганной недостаточности и летальностью. Нарушения типа 1 сигнализируют о необходимости противовоспалительных и антибактериальных средств для защиты различных компонентов микроциркуляции и вазоактивных препаратов (например, вазодилататоров) для улучшения проходимости микрососудов [12].

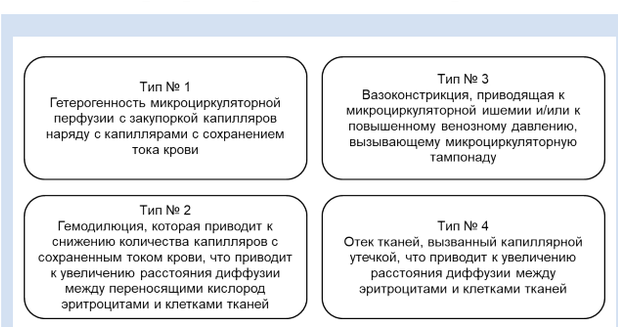


Рисунок 2. Типы патологического изменения микроциркуляции
Figure 2. Pathological types of microcirculatory disturbance

Изменения второго типа, связанные с гемодилюцией, были описаны в основном у пациентов, перенесших операцию на сердце, у которых гемодилюция, вызванная праймингом, кардиоплегией и введением жидкости, приводит к уменьшению числа капилляров, заполненных эритроцитами. Это приводит к увеличению расстояния диффузии между капиллярами и клетками. Гемодилюционную потерю ГК можно скорректировать путем поддержания адекватного гематокрита [13].

Нарушения ГК третьего типа – стаз или тампонада микроциркуляции. Подобные нарушения обусловлены гетерогенностью кровотока, ассоциированным с гетерогенной скоростью эритроцитов в микрососудах. Сладж-феномен, или гиперагрегация эритроцитов в МЦР, снижает интенсивность перфузии окружающих тканей, провоцируя «тампонаду» микроциркуляции. Многокомпонентная терапия с использованием низких доз вазодилататоров для рекрутмента капилляров и гепарина для снижения активности формирования застойных явлений может профилактировать эти осложнения [14, 15].

Микроциркуляторное изменение четвертого типа связано с отеком тканей, вызванным капиллярной утечкой и отеком вследствие повреждения эндотелиальных клеток, потери барьеров гликокаликса и/или нарушения адгезии и плотных контактов. Повреждение гликокаликса, представляющий собой внешнюю поверхность плазматической мембраны большинства клеток, в том числе энтероцитов и поверхностного слоя сосудов, приводит к развитию синдрома «капиллярной утечки», характерной для этого типа нарушения микроциркуляции [16].

Описанные типы нарушения микроциркуляции были созданы на основе исследования сублингвальных микрососудов методом темнопольной видеомикроскопии, что не позволяет перенести данную классификацию на иные методы неинвазивной оценки микроциркуляции. Для ЛДФ и ближневолновой инфракрасной спектроскопии, предоставляющих количественную оценку состояния перфузии исследуемой ткани, необходима разработка собственных методов классификации получаемых данных.

Патогенетические причины нарушений микроциркуляции у критических пациентов

Поскольку патогенез критических состояний, для разрешения которых требуется проведение интенсивной терапии, включает в себя микроциркуляторную недостаточность, то стоит указать их

наиболее частые этиологические причины. Схема развития критических состояний, ассоциированных с нарушением ГК, представлена рисунком ниже (рис. 3).

Локальная и системная циркуляторная недостаточность потенцирует развитие критических состояний и способствует их персистенции. Острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек (ОПП), острая печеночная недостаточность (ОпечН), посткардиотомная сердечная недостаточность, СПОН, появление инфекционного очага, приводящего к сепсису, и дистрибутивный шок – это факторы, значительно ухудшающие прогноз у конкретного пациента. Наличие подобных синдромов или их совокупность позволяет отнести пациента к когорте пациентов в критическом состоянии с необходимостью проведения интенсивной терапии [12, 13–17].

1. Сепсис и септический шок

Сепсис и септический шок (СШ) представляют собой дизрегуляцию иммунного ответа макроорганизма на инфекционные агенты, ССВО с СПОН, являющиеся лидирующей причиной летальных исходов в период госпитализации [18, 19]. Развитие сепсиса и СШ отражает стойкое ухудшение декомпенсации органных систем. Ассоциированная с сепсисом и СШ эндотелиальная дисфункция с развитием синдрома «капиллярной утечки» и гипоперфузии органов может некоторое время протекать латентно с учетом компенсаторных реакций, имитирующих нормальные показатели системной гемодинамики [20, 21]. Так, аппаратное исследование т.н. микроциркуляторной недостаточности может позволить визуализировать ранние изменения состояния сосудов МЦР у критических больных различных фенотипов в реальном времени, что способствует персонификации интенсивной терапии [22, 23].

2. Нарушения микроциркуляции и органная дисфункция

Нарушение микроциркуляции играет ключевую роль в развитии ОПП и существенно влияет на дальнейший прогноз заболевания [23]. ОПП часто возникает вследствие ишемии почечной ткани, вызванной снижением кровотока в почках. Так как большая часть доставленного кислорода почки используют для реабсорбции натрия, имеется положительная корреляция между уровнем потребления кислорода (VO_2) в почках и скоростью клубочковой фильтрации [24].

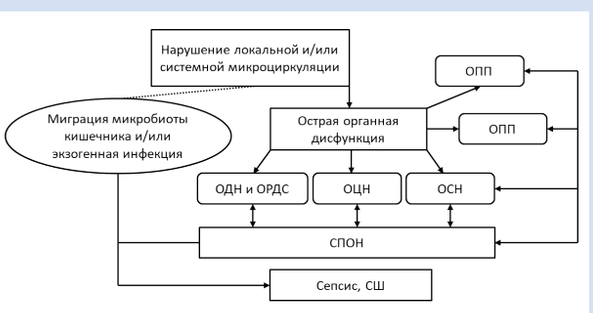


Рисунок 3. Роль расстройства микроциркуляции в патогенезе критических состояний
Figure 3. The role of microcirculatory dysfunction in the pathogenesis of critical conditions

Печень представляет собой ключевой орган для обмена веществ, физиологической коагуляции, детоксикации и др. Особая система капилляров – синусоиды – обеспечивают интенсивную перфузию печеночной ткани, необходимую для поддержания гомеостаза. Нарушение же системной перфузии, проведение искусственного кровообращения (ИК) с циркуляторным арестом провоцирует развитие ишемического гепатита и ОПечН. ОПечН и ишемический гепатит у кардиохирургических пациентов ассоциированы с длительной госпитализацией и высоким риском летального исхода [25, 26].

Ишемия органов при ИК также активно сказывается и на центральной нервной системе. Симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения различных типов отображает дизрегуляцию в сосудах макро- и микроциркуляторного русла, которая влияет на исход острой ишемии головного мозга. В свою очередь, согласно метаанализу Qi et al., восстановление перфузии пораженного гипоксией зоны головного мозга улучшает исход у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу [27], что только подтверждает значимость оценки состояния микроциркуляции отдельного органа на перспективах лечения пациента.

3. Нарушения микроциркуляции во время искусственного кровообращения

Аппараты ИК и механическая поддержка системного кровообращения – экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), внутриаортальная баллонная контрапульсация используются при кардиохирургических вмешательствах и у лиц с терминальной, согласно шкале SCAI [28], сердечно-сосудистой недостаточностью в качестве мост-терапии во время ожидания проведения трансплантации сердца [29].

Использование ИК в ходе кардиохирургических операций связано сразу с несколькими негативными эффектами для организма пациента: разрушение форменных элементов крови роликами насоса, возврат излившейся в рану крови и контакт крови с контуром аппарата ИК, что потенцирует системный воспалительный ответ, а также отсутствие пульсового «удара», достаточного для обеспечения нормальной микроперфузии и гемодилюция [30]. Даже нормальные лабораторные и

клинические параметры перфузии во время проведения ИК (темп диуреза, уровень лактата, достаточный уровень гемоглобина) не исключают гипоперфузию в коже, мышцах, а также в эпителии желудочно-кишечного тракта [31]. Отрицательное влияние ИК на микроциркуляцию отдельных систем в послеоперационном периоде отражается в некоторых исследованиях [32–34]. Мета-анализ Akin et al. продемонстрировал отсутствие улучшения параметров микроциркуляции при использовании ЭКМО у кардиохирургических больных в посткардиотомном периоде даже при нормальных показателях гемодинамики, что объясняется малым вкладом насосной функции сердца, отсутствием пульсовой волны, синдромом реперфузии после инициации механической поддержки кровообращения [35]. В большинстве современных исследований данный феномен также относится к результирующим эффектам нарушения ГК.

Биохимические маркеры нарушения микроциркуляции

Поскольку для обеспечения энергетических потребностей клеток большинства тканей организма необходим гликолиз, который происходит в митохондриях в аэробных условиях, то при снижении доставки кислорода клеткам реакция протекает в анаэробных условиях, приводя к накоплению кислых продуктов метаболизма, в частности, лактата [36]. Поэтому для диагностики и оценки тяжести течения шока и степени недостаточности систем микроциркуляции принято измерять уровень лактата артериальной крови [37]. Ретроспективное когортное исследование Wacharasint et al. выявило сопоставимость показателей тяжести состояния больных с сепсисом и СШ в группах с умеренно высоким уровнем лактата (1,5–2,3 ммоль/л) и с выраженной гиперлактатемией соответственно (≥ 2,3 ммоль/л) [38]. Также, динамическое отслеживание роста показателей лактатемии положительно коррелирует с динамикой уровней прокальцитонина и интерлейкина-6, являющимися маркерами тяжести течения заболевания [39]. У пациентов кардиохирургического профиля интраоперационная и послеоперационная гиперлактатемия ассоциирована с развитием острой органной дисфункции, мезентеральной ишемией [40], длительной потребностью в вазоактивных препаратах, длительной искусственной вентиляцией легких, увеличением частоты летальных исходов [41, 42]. Различные соединения, такие как продукты метаболизма оксида азота (NO), Эндотелин-I, фактор Виллебранда (ФВ), тромбомодулин (ТМ), С-реактивный белок могут отражать разнородную этиологию эндотелиального повреждения и эндотелиальной недостаточности, что в теории может способствовать выбору методов их терапии [43, 44].

В нормальных для эндотелия условиях продукция и метаболизм NO обусловлены поддержанием тонуса сосудов за счет вазодилатирующего эффекта. Молекулы эндогенного NO реализуют антиагрегантные и противотромбические эффекты, обеспечивая тем самым достаточный ток крови по центральной оси сосудов [45]. Так, нарушение метаболизма NO и несоответствие концентрации промежуточных метаболитов оксида азота их целевым значениям имеют ведущее значение в оценке вазомоторной дисфункции эндотелия [46]. Для оценки способности эндотелия к вазоконстрикции целесообразно определять уровень Эндотелин-I, вызывающего значительные изменения гемодинамики и ремоделирование сосудистого русла. Повышение уровня эндотелина-I в сыворотке крови ассоциировано с ишемической болезнью сердца и повышенной частотой развития ОПП [47].

Прокоагуляционные факторы (ФВ и ТМ) воздействуют на сосуды МЦР: повышение ФВ может привести к гиперкоагуляции и нарушению кровотока в сосудах различных калибров; ТМ, с другой стороны, активирует протеин-С, который ингибирует коагуляцию. Однако в условиях СВО или гиперкоагуляции его взаимодействие с другими молекулами может усилить тромбообразование и нарушить микроциркуляцию. Некоторые мета-анализы демонстрируют данные, что повышенные уровни ФВ и ТМ ассоциированы с ухудшением капиллярного кровообращения и, как следствие, персистенции полиорганной недостаточности [48–51].

Существуют методы прижизненной оценки состояния эндотелиального гликокаликса, как с использованием электронной микроскопии, так и с применением двухфотонной лазерной микроскопии, которые позволяют косвенно оценить компроментированность МЦР [52]. Наряду с оптическими методами разработаны методики биохимического анализа состава гликокаликса эндотелия микрососудов. Так, предлагается исследовать уровень синдекана-1 и гепарансульфат-протеогликана, образующихся и выделяющихся в системный кровоток при деградации защитного слоя внутренней стенки сосуда [53]. Уровни этих маркеров обратно коррелируют с толщиной эндотелиального гликокаликса [12].

Инструментальные методы оценки параметров микроциркуляции

Современные методы инструментальной оценки микроциркуляции позволяют не только выявить ранние изменения в МЦР, но и отслеживать динамику патологических процессов. На данный момент существует несколько основных подходов к оптической оценке состояния МЦР, каждый из которых имеет свои особенности и области применения (табл. 1).

На данный момент оптимальной зоной исследования для оптической оценки состояния МЦР считается сублингвальная область ввиду ее легкодоступности, преобладания капиллярной сети над артериолами и венами малых диаметров, питающих артерий [54].

Лазерная допплеровская флоуметрия является неинвазивным методом, который используется для измерения кровотока в МЦР. Этот метод основан на принципе эффекта допплера, который заключается в изменении частоты света, отражённого от движущихся частиц крови. ЛДФ позволяет анализировать свойства кровотока в зондируемом участке, и на основе полученных данных рассчитывать скорость и интенсивность кровообращения. После первых публикаций об исследовании состояния микроциркуляции при помощи ЛДФ сам метод вызывал вопросы у сторонних исследователей, поскольку проведение зондирования значимо зависит от различных факторов (сила давления датчика на исследуемую ткань, калибровка аппаратуры, выбранной зоны тела) [55]. Однако, позже ЛДФ начали использовать в исследованиях перфузии у пациентов нейрохирургического, а затем и иных профилей, что можно связать с совершенствованием аппаратуры и появлением соответствующего программного обеспечения (рис. 4) [56–59].

Микрососуды определяются как сосуды диаметром < 20 мкм, включающие артериолы, капилляры и венулы. Капилляры определяются как сосуды диаметром < 10 мкм, в которых можно наблюдать один ряд эритроцитов. Венулы – сосуды, собирающие поток из других сосудов и имеющие большее число эритроцитов в просвете в отличии от единичных эритроцитов в капилляре.

Для *in vivo* оценки микроциркуляции требуется получить высококачественные изображения, на которых эритроциты четко видны в капиллярах. Изображения должны быть равномерно освещены, хорошо сфокусированы, должны быть контрастными и не иметь визуальных артефактов мануального давления на зонд. Артефакты определяются как отсутствие кровотока в сосудах диаметром > 20 мкм с последующим возвратом нормального потока крови после снятия компрессии. Дополнительной характеристикой артефактов является чередующийся двунаправленный поток. При оценке качества видеозаписи следует использовать шкалу Мэсси. Последовательности изображений должны состоять из изображений при условии отсутствия движений пациента с длительности записи не менее 4 с (100 кадров – это минимум, необходимый для создания пространственно-временных кадров), в идеале запись должна длиться 20 с, чтобы не пропустить перерыв кровотока. Изображения без артефактов можно получить вручную или с помощью программной коррекции. Для получения изображений приемлемого качества и проведения адекватного анализа изображений требуется надлежащая подготовка.

В предыдущем консенсусе было согласована запись минимум с 3–5 участков; в новом консенсусе предположена возможность использования измерения в одной точке во время процедуры оценки реак-

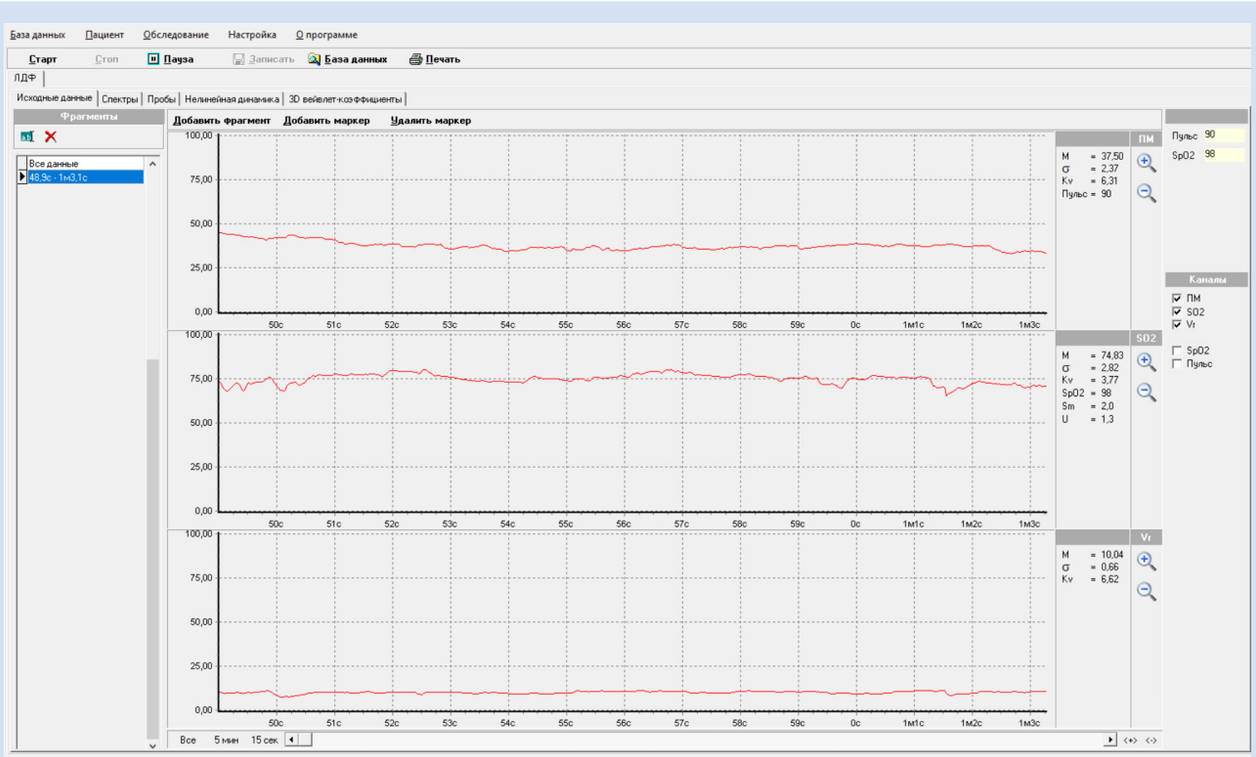


Рисунок 4. Полученные данные аппарата ЛАКК-М в режиме ЛДФ
Figure 4. Data obtained using the LAKK-M system in LDF mode

ции отдельных сосудов. Измерения гипердинамического потока не должны проводиться рутинно, но должны ограничиваться состояниями, при которых ожидается именно гипердинамический кровоток (к примеру, сепсис). Гипердинамический кровоток определяется как скорость движения эритроцитов выше нормального, зарегистрированного у здоровых добровольцев в той же зоне исследования в состоянии покоя. Измерения гипердинамического потока должны проводиться количественно по пространственно-временным рамкам и не должны добавляться к существующим полуколичественным оценкам.

Измерения гипердинамического потока физически ограничены частотой кадров в соответствии со следующим уравнением:

$$Vmax = L \times f/3 \text{ [pm/s]},$$

где L – длина сосуда (мкм), f – частота кадров (25 или 30 НГц), и 3 – число кадров для вычисления.

За исключением особых точек оценки микроциркуляции (поверхности органов во время операции, кожная микроциркуляция), при сублингвальных измерениях необходимо оценивать соотношение капилляров и венул и, по возможности, артериол. Следует избегать сосудистых «петель», поскольку они относятся к различным анатомическим областям.

Различия в нормальных значениях плотности сосудов (общая плотность сосудов – TVD и плотность перфузируемых сосудов – PVD) между разными оптическими системами могут составлять до 30% в зависимости от разрешения, размера поля и фокуса, следовательно, показатели разных систем наблюдения не являются взаимозаменяемыми. Указанные характеристики не влияют на параметры скорости движения эритроцитов.

В предыдущей рекомендации было описано использование 5-кратных объективов с устройствами OPS и SDF для оценки сублингвальной микроциркуляции у человека и 10-кратных объективов для мелких животных. На основании отсутствия 10-кратных объективов и отсутствия литературы, подтверждающей эту рекомендацию, мы отказались от использования этой методики и рекомендуем применять объективы с большим увеличением.

Основные параметры, описывающие функциональное состояние микроциркуляции связаны с кислородной емкостью, что определяется конвективным потоком (поток эритроцитов), диффузионной емкостью (плотность функционирующих капилляров) и показателями оксигенации.

Анализ изображений проводится с помощью (a) визуальной оценки в реальном времени, (b) автономного ручного анализа (на основе сетки), (c) автономного программного анализа и (d) автоматического анализа в режиме онлайн. Следует четко указать, какой тип оценки использовался, и сделать ссылку на исследования по валидации выбранной методологии анализа.

Диаграммы пространства-времени (STD) являются золотым стандартом для количественного измерения скорости эритроцитов. Следует отметить, что не все микрососуды содержат физические характеристики (четкая визуализация особой природы эритроцитов), которые делают их подходящими для анализа STD, что обусловливает потенциальную погрешность анализа.

Ранее для оценки скорости движения эритроцитов использовались методы оценки на основе сетки, и было показано, что метод приемлем. Системы оценки на основе сетки не предоставляют количественные значения скорости, но могут использоваться для оценки наличия или отсутствия микроциркуляторных изменений в области исследования.

Неоднородность кровотока является отличительной чертой дистрибутивного шока и, следовательно, важным параметром для определения типа шока. В идеале будущий программный анализ должен быть в состоянии рассчитать индекс неоднородности на основе распределения скорости эритроцитов между отдельными сосудами.

В настоящий момент данные о клинической значимости микрососудистых изменений в основном выражаются в показателе «Процент или доля перфузируемых сосудов» (PPV) и индекс микроциркуляторного кровотока (MFI). Хотя референсные значения для нормального MFI > 2,9, пороговые значения для MFI 2,6 предлагаются в качестве уровня, ниже которого изменения могут считаться клинически значимыми (табл. 2).

Метод *оптической когерентной томографии-ангиографии* (ОКТА) традиционно используется в офтальмологии при изучении патологии кровообращения сетчатки, но в последние годы он также нашел свое применение в рентгенэндоваскулярных исследованиях коронарного кровотока, а также в медицине критических состояний для диагностики нарушения кровотока в МЦР. В обзоре Hessler и соавт. [72] сравниваются методы видеомикроскопии и ОКТА для визуализации МЦР. Показано, что ОКТА – перспективный метод неинвазивной прикроватной онлайн-оценки микроциркуляции, активно изучающийся в медицине критических состояний, который пока не получил широкого клинического распространения. Метод ОКТА активно применяется исследователями болезней кровообращения, в том числе при ишемической болезни сердца. Показано, что дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудистой стенки, лежащие в основе множества ССЗ, могут быть также исследованы при проведении ОКТА, что позволяет стратифицировать пациентов для проведения

Таблица 1. Сравнение инструментальных методов оценки состояния микроциркуляции
Table 1. Comparison of instrumental methods for assessing microcirculation

Метод / Method	Принцип действия / Mechanics	Основные измеряемые параметры / Main measure units	Преимущества / Advantages	Недостатки / Disadvantages
ЛДФ / LDF	Эффект Допплера: изменение частоты лазерного света, отраженного от движущихся эритроцитов / Doppler effect: change in the frequency of laser light reflected from moving red blood cells	Перфузия (скорость и интенсивность кровотока) в условных единицах в объеме ткани (~1 мм³) / Perfusion (speed and intensity of blood flow) in conventional units in a tissue volume (~1 mm³)	Неинвазивность и быстрота измерения / Noninvasive and fast measurement	Не визуализирует отдельные сосуды / Does not visualize individual blood vessels
			Позволяет отслеживать динамику в режиме реального времени / Realtime dynamic measurement	Артефакты при исследовании (давление датчика, калибровка) / Artefacts during measuring (pressure on sensor, calibrizing)
			Подходит для разных зон (кожа, слизистые) / Suitable for different areas (skin, mucous membranes)	Результаты относительны и плохо сравнимы между аппаратами / The results are relative and poorly comparable between devices
Ручная видеомикроскопия / Videomicroscopy	Прямая визуализация микрососудов в режиме темнопольной микроскопии (SDF/IDF) / Direct visualization of microvessels in dark-field microscopy mode (SDF/IDF)	Качественные и полуколичественные параметры: MFI; PPV; TVD/PVD; HI / Qualitative and semi-quantitative parameters: MFI; PPV; TVD/PVD; HI	«Золотой стандарт» прямой визуализации / The “gold standard” for direct imaging	Зависимость от оператора (качество изображения, артефакты давления) / Operator-dependent (image quality, pressure artifacts)
			Позволяет оценить гетерогенность кровотока – ключевой признак шока / Allows you to assess the heterogeneity of blood flow, which is a key sign of shock	Анализ требует обучения / Analysis requires training
			Прикроватное применение / Bedside applicatio	Параметры (TVD/PVD) несопоставимы между разными системами / Parameters (TVD/PVD) are not comparable between different systems
				Ограниченная глубина фокуса (~100 мкм) / Limited depth of focus (~100 μm)
Анализ на основе диаграмм «пространство-время» / Space-time diagram analysis	Математическая обработка видеопоследовательностей для создания пространственно-временных диаграмм / Mathematical processing of video sequences to create space-time diagrams	Количественная скорость движения эритроцитов (мм/с) / Quantitative red blood cell velocity (mm/s)	Количественный «золотой стандарт» для скорости эритроцитов / Quantitative “gold standard” for red blood cell velocity	Трудоемкий анализ / Labor-intensive analysis
			Объективные, непрерывные данные / Objective, continuous data	Применим только к прямым, длинным сосудам / Applicable only to straight, long blood vessels
				Требует высокого качества видео (фокус, контраст) / Requires high-quality video (focus, contrast)
Оптическая когерентная томография-ангиография / Optical coherence tomography-angiography	Когерентное сканирование тканей для построения 3D-ангиограмм микрососудов / Coherent scanning of tissues to create 3D angiograms of microvessels	3D-плотность сосудов, архитектоника микросети, диаметр сосудов / 3D density of vessels, micronetwork architecture, and vessel diameter	Бесконтактный метод, минимум артефактов / Non-contact method, minimum artifacts	Ограниченная скорость сканирования для оценки динамики потока в реальном времени / Limited scanning speed for real-time assessment of flow dynamics
			Трехмерная визуализация и большая глубина сканирования / Three-dimensional visualization and greater scanning depth	Дорогостоящее оборудование / Expensive equipment
			Высокое разрешение / High resolution	Пока недостаточно клинических исследований в реаниматологии / Not enough clinical research in intensive care medicine
Оценка на основе сетки (Ручной анализ видеозаписей) / Grid-based assessment (Manual video analysis)	Наложение стандартной сетки на видеоизображение для полуколичественной оценки / Superimposing a standard grid on a video image for semi-quantitative assessment	PPV, TVD, MFI	Хорошая воспроизводимость / Easy reproduction of measurements	Полуколичественный характер (MFI-порядковая шкала) / Semi-quantitative parameter (MFI)
			Не требует сложного программного обеспечения / Do not reqiere complex software	Чувствительность к изотропии (увеличению) / Sensitivity to isotropy (magnification)
			Легко выполнима «на глаз» у постели больного / Bedside method	Потеря деталей по сравнению с полным программным анализом / Loss of detail compared to a full software analysis

Примечание: *ЛДФ – лазерная допплеровская флоуметрия; HI – индекс гетерогенности; IDF – микроскопия смежного темного поля; MFI – индекс микроциркуляторного кровотока; PPV – доля перфузируемых сосудов; PVD – плотность перфузируемых сосудов; SDF – микроскопия бокового темного поля; TVD – общая плотность сосудов.*
Note: *HI – Heterogeneity Index; IDF – incident dark-field; LDF – laser doppler flowmetry; MFI – microcirculatory flow index; PPV – proportion of perfused vessels; PVD – perfused vessel density; SDF – sidestream dark-field; TVD – total vascular density.*

Таблица 2. Характеристики показателей микроциркуляции
Table 2. Microcirculation parameters

Показатель (с аббревиатурой) / Indicator (with an abbreviation)		Определение / Definition	Ед. изм. / Units	Преимущества и недостатки / Advantages and disadvantages
Доля (часть) перфузируемых сосудов / Proportion (part) of perfused vessels	PPV	Оценка на основе сетки (3 горизонтальные и вертикальные равноудаленные линии). Процент перфузируемых сосудов по отношению к общему числу пересечений сосудов / The score is based on a grid (3 horizontal and vertical equidistant lines). Percentage of perfused vessels relative to the total number of vascular intersections	%	Хорошая воспроизводимость. Основано на традициях доклинических исследований. Оценка чувствительна к изотропии (изменению размера изображения при оптическом увеличении) / Good reproducibility. It is based on the traditions of preclinical research. The evaluation is sensitive to isotropy (image size change under optical magnification)
Шкала ДеБакера / deBaker scale	Нет / No	Оценка по сетке (3 горизонтальные и вертикальные равноудаленные линии). Общее количество пересечений сосудов на длину сетки. / The score is based on a grid (3 horizontal and vertical equidistant lines). The total number of vessel intersections per mesh length	Количество, мм / quantity, mm	Вместе с процентом перфузируемых капилляров, представляющим собой показатель функциональной плотности капилляров / Together with the percentage of perfused capillaries, which is an indicator of the functional density of capillaries
Индекс микрососудистого потока / Microvascular Flow Index	MFI	Оценка по сетке для каждого квадранта. 0 = остановка потока, 1 = прерывистый поток, 2 = вялый поток, 3 = нормальный поток / A grid score for each quadrant. 0 = flow stop, 1 = intermittent flow, 2 = sluggish flow, 3 = normal flow	у.е. / unit	Хорошая воспроизводимость. Быстро и возможно «на глаз». Непостоянное разделение между категориями потока. Потенциальная потеря деталей, преодолеваемая схожим счетом на сосуд. / Good reproducibility. Fast and possible “by eye”. Unstable separation between stream categories. The potential loss of parts overcome by a similar vessel bill
Общая плотность капилляров / Total vessel density /	TVD	Программное обеспечение поддерживает измерение общей площади сосуда на единицу площади поверхности / The software supports measuring the total area of a vessel per unit surface area	мм^2 / mm^2	Абсолютное число, непрерывные данные. Требует много времени из-за необходимости ручной коррекции программно-поддерживаемой трассировки сосудов. Точные измерения диаметра сосудов. / An absolute number, continuous data. It takes a lot of time due to the need for manual correction of software-supported vascular tracing. Accurate measurements of vessel diameter
Плотность перфузируемых капилляров / Perfused vessels density	PVD	Определитель капиллярного расстояния (диффузионная способность) и скорости движения эритроцитов (конвективная способность) / Determinant of capillary distance (diffusion capacity) and erythrocyte velocity (convective capacity)	мм^2 / mm^2	Равно функциональной плотности капилляров – золотой стандарт в доклинических исследованиях. Требует много времени. / Equal to the functional density of capillaries is the gold standard in preclinical studies. It takes a lot of time
Диаграмма пространство-время / The space-time diagram	STD	Определитель скорости движения эритроцитов (конвективная способность) / Red blood cell velocity determinant (convective capacity)	мм/сек / mm/sec	Абсолютное число, непрерывные данные. Требует много времени, применимость ограничена неизвилистыми сосудами достаточной длины / An absolute number, continuous data. It takes a lot of time, the applicability is limited by non-winding vessels of sufficient length
Индекс гетерогенности / Heterogenity Index	HI	Фактор неоднородности кровотока, характерный для распределительных нарушений / The factor of heterogeneity of blood flow, characteristic of distributive disorders	у.е. / unit	Предоставляет дополнительную информацию, упущенную по абсолютным числам. Расчет может быть основан на MFI или PPV / Provides additional information that is missing in absolute numbers. The calculation can be based on MFI or PPV

Примечание: *HI – индекс гетерогенности; MFI – индекс микроциркуляторного кровотока; PPV – доля перфузируемых сосудов; PVD – плотность перфузируемых сосудов; STD – диаграмма пространства-времени; TVD – общая плотность сосудов.*
Note: *HI – Heterogeneity Index; MFI – microcirculatory flow index; PPV – proportion of perfused vessels; PVD – perfused vessel density; STD – space-time diagram; TVD – total vascular density.*

индивидуальной терапии ишемической болезни сердца [73]. В исследовании Hessler и соавт. сравнивали ОКТА с «золотым стандартом» визуализации сосудов МЦР – боковой темнопольной микроскопией в сублингвальной области у здоровых добровольцев. Показано, что ОКТА является эффективным бесконтактным методом оценки плотности сосудов МЦР, что делает его перспективным для применения у клинических больных. [74] В интересах интенсивной медицины этот метод делает возможным прикроватное устранение ГК, что особенно актуально для сложных когорт пациентов (различные виды шоков, пациенты после кардиохирургических операций, пациенты на ЭКМО, перенесшие трансплантацию сердца, хронические критические пациенты и др.).

Оценка эффективности интенсивной терапии критических состояний на основе макроциркуляции должна сопровождаться проверкой возможности ответа микроциркуляции и реализацией так называемого рекрутинга микроциркуляции. Суррогатные критерии оценки перфузии органов (лактат, периферическая температура и время наполнения капилляров, темп диуреза) могут использоваться для определения нарушения ГК только косвенно [11, 12].

По вышеупомянутым причинам прямая визуализация потока эритроцитов в МЦР с использованием ручной видеомикроскопии в качестве метода оценки функционального состояния микроциркуляции должна считаться золотым стандартом оценки перфузии тканей. Использование ручного видеомикроскопа прошло ряд технологических разработок с конечной целью внедрения этих устройств для рутинного клинического использования.

Были разработаны три поколения прикроватных ручных микроскопов [13].

Устройства первого поколения были основаны на сочетании ортогональной поляризационной спектроскопии темнопольного освещения (Cytoscan). Далее была разработана камера второго поколения на основе темнопольной микроскопии (SDF) (Microscan). Устройства первого и второго поколений имели ряд недостатков, которые ограничивали их применимость для рутинного клинического использования, наиболее важным из которых была их неспособность автоматически анализировать полученные изображения сосудов МЦР.

Для устранения этих недостатков было представлено устройство третьего поколения под названием Cytocam IDF, основанное на инцидентной темнопольной микроскопии. Этот прибор состоит из управляемого компьютером датчика изображения высокого разрешения и сверхкороткоимпульсного освещения, необходимого для точного измерения скорости эритроцитов. В дополнение к этим функциям ручной микроскоп имеет специально разработанную линзу микроскопа, которая создает изображения высокого разрешения, показывающие примерно на 30% больше капилляров, чем устройства предыдущего поколения [14–17].

Наиболее изученным и готовым к клиническому внедрению на основании исследования микроциркуляции методом терапии считается выбор инфузионных сред. Причина этого интереса заключается в том, что существуют большие противоречия относительно оптимального состава инфузионных растворов, а также объема инфузии, принимая во внимание возможность потери ГК.

Заключение

В настоящее время существует активный интерес ученых и врачей-интенсивистов к проблеме мониторинга и цель-ориентированной терапии нарушений микроциркуляции у критических пациентов. Вместе с традиционными методами клинической и лабораторной оценки нарушений перфузии органов и тканей описано также несколько наиболее клинически апробированных методов мониторинга состояния сосудов МЦР – оптическая когерентная томография, боковая темнопольная микроскопия, ЛДФ. Имеются также перспективы изучения клинической корреляции между отдельными маркерами эндотелиальной дисфункции с аппаратными данными оценки микроциркуляции для стратификации пациентов с целью индивидуализированной терапии критических состояний, сопряженных с нарушениями микроциркуляции, что требует проведения дополнительных исследований.

Конфликт интересов

А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Баев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врождённых пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

Информация об авторах

Михайлова Алена Александровна, врач – анестезиолог-реаниматолог, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Баев Тимофей Александрович, лаборант-исследователь лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Ивкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с ВПС отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Author Information Form

Mikhailova Alena A., Anesthesia and Intensive Care Physician, Junior Researcher, Laboratory of Anesthesiology, Resuscitation, and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Baev Timofey A., Research Assistant, Laboratory of Anesthesiology, Resuscitation, and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Grigoriev Evgeniy V., PhD, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Ivkin Artyom A., PhD, Head of the Laboratory for Organ Protection in Children with CHD, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-3899-1642

Вклад авторов в статью

МАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БТА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MAA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BTA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IAA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, Pearse RM, Machado FR, Fries M, Akarsu-Ayazoglu T, Pranskunas A, Hollenberg S, Balestra G, van Iterson M, van der Voort PH, Sadaka F, Minto G, Aypar U, Hurtado FJ, Martinelli G, Payen D, van Haren F, Holley A, Pattnaik R, Gomez H, Mehta RL, Rodriguez AH, Ruiz C, Canales HS, Duranteau J, Spronk PE, Jhanji S, Hubble S, Chierego M, Jung C, Martin D, Sorbara C, Tijssen JG, Bakker J, Ince C; microSOAP Study Group. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. Crit Care Med. 2015 Jan;43(1):48-56. doi: 10.1097/CCM.0000000000000553. PMID: 25126880.

2. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500896.

3. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2018;44:281–99. DOI: 10.1007/s00134-018-5070-7

4. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P: Goal-directed resuscitation for patients with early

septic shock. N Engl J Med 2014, 371:1496-506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380

5. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. N Engl J Med 1995, 333:1025-32. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601

6. van Iterson M, Bezemer R, Heger M, Siegemund M, Ince C: Microcirculation follows macrocirculation in heart and gut in the acute phase of hemorrhagic shock and isovolemic autologous whole blood resuscitation in pigs. Transfusion 2012, 52:1552-9. 22.

7. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. Crit Care Med 2014, 42:e96-105.

8. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, Rodriguez H, Pries AR, Vincent JL: Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. Crit Care Med 2009, 37:2875-81.

9. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. Crit Care Med 2014, 42:e96-105.

10. Weil MH, Tang W: Welcoming a new era of hemodynamic monitoring: expanding from the macro to themicrocirculation. Crit Care Med 2007, 35:1204-5

11. Elbers PE, Ince C: Mechanisms of critical illness: classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. Crit Care 2006, 10:221-99.

12. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc. PMID: 12091178.

13. Atasever, B., van der Veen, A., Goedhart, P. et al. Sublingual NIRS and reflectance spectrophotometry: new methods to monitor sublingual oxygen availability. Crit Care 9 (Suppl 1), P73 (2005). doi.org/10.1186/cc3136

14. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, Rahman MR, Hasan M, Bin Yunus E, Ghose A, Ruangveerayut R, Limmathurotsakul D, Mathura K, White NJ, Day NP. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. J Infect Dis. 2008 Jan 1;197(1):79-84. doi: 10.1086/523762. PMID: 18171289.

15. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Spronk, Peter E et al. The Lancet, Volume 360, Issue 9343, 1395 - 1396

16. Jedlicka, J., Becker, B. F., & Chappell, D. (2020). Endothelial Glycocalyx. Critical Care Clinics. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.007

17. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.

18. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. Lancet. 2022 Oct 1;400(10358):1157-1170. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8. Epub 2022 Sep 4. PMID: 36070788.

19. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter 2012; (2) [Suppl] 1:1-138

20. Perez Ruiz de Garibay A, Kortgen A, Leonhardt J, Zipprich A, Bauer M. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. Crit Care. 2022 Sep 26;26(1):289. doi: 10.1186/s13054-022-04163-1. PMID: 36163253; PMCID: PMC9511746.

21. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. J Intensive Care Med. 2020 Dec;35(12):1564-1575. doi: 10.1177/0885066619871452. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455133.

22. Bunge JJH, Mariani S, Meuwese C, van Bussel BCT, Di Mauro M, Wiedeman D, Saeed D, Pozzi M, Loforte A, Boeken U, Samalavicius R, Bounader K, Hou X, Buscher H, Salazar L, Meyns B, Herr D, Matteucci S, Sponga S, MacLaren G, Russo C, Formica F, Sakiyalak P, Fiore A, Camboni D, Raffa GM, Diaz R, Wang IW, Jung JS, Belohlavek J, Pellegrino V, Bianchi G, Pettinari M, Barbone A, Garcia JP, Shekar K, Whitman GJR, Gommers D, Dos Reis Miranda D, Lorusso R; Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Investigators. Characteristics and Outcomes of Prolonged Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Cardiac Surgery: The Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Cohort Study. Crit Care Med. 2024 Oct 1;52(10):e490-e502. doi: 10.1097/CCM.0000000000006349. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38856631; PMCID: PMC11392071.

23. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. Acta Clin Croat. 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.

24. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937192.

25. De Backer, D., Ortiz, J. A., & Salgado, D. (2010). Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. Current Opinion in Critical Care, 16(3), 250–254. doi:10.1097/mcc.0b013e3283383621

26. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., & Vincent, J.-L. (2002). Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166(1), 98–104. doi:10.1164/rccm.200109-016oc

27. Spanos, A., Jhanji, S., Vivian-Smith, A., Harris, T., & Pearse, R. M. (2010). EARLY MICROVASCULAR CHANGES IN SEPSIS AND SEVERE SEPSIS. Shock, 33(4), 387–391. doi:10.1097/shk.0b013e3181c6be04

28. Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., … Hollenberg, S. M. (2007). Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Annals of Emergency Medicine, 49(1), 88–98.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021

29. Aksu, U., Demirci, C., & Ince, C. (2011). The Pathogenesis of Acute Kidney Injury and the Toxic Triangle of Oxygen, Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide. Controversies in Acute Kidney Injury, 119–128. doi:10.1159/000329249

30. Kuwano, A., Kurokawa, M., Kohjima, M., Imoto, K., Tashiro, S., Suzuki, H., Tanaka, M., Okada, S., Kato, M., Ogawa, Y."Microcirculatory disturbance in acute liver injury". Experimental and Therapeutic Medicine 21, no. 6 (2021): 596. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10028

31. Ramalho F. S. et al. Hepatic microcirculatory failure // Acta Cirúrgica Brasileira. – 2006. – T. 21. – C. 48-53. https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000700012

32. Li Q, Abdalkader M, Siegler JE, Yaghi S, Sarraj A, Campbell BCV, Yoo AJ, Zaidat OO, Kaesmacher J, Pujara D, Nogueira RG, Saver JL, Li L, Han Q, Dai Y, Sang H, Yang Q, Nguyen TN, Qiu Z. Mechanical Thrombectomy for Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology. 2023 Aug 29;101(9):e922-e932. doi: 10.1212/WNL.0000000000207536. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277200; PMCID: PMC10501098.

33. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. Catheter Cardiovasc

Interv. 2019 Jul 1;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329. Epub 2019 May 19. PMID: 31104355.

34. Haranal M, Luo S, Honjo O. Mechanical Circulatory Support for Patients With Adult Congenital Heart Disease. Circ J. 2020 Mar 25;84(4):533-541. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0821. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32147603.

35. Пасечник И.Н., Дворянчикова В.А., Цепенщиков В.А. Экстракорпоральное кровообращение при операциях на сердце: состояние проблемы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(6):72-78. https://doi.org/10.17116/hirurgia2017672-78

36. Аверина, Т. Б. Искусственное кровообращение / Т. Б. Аверина // Анналы хирургии. – 2013. – № 2. – С. 5-12.

37. Брацило А. А., Золотавина М. Л, Хаблюк В. В. Динамика метаболических изменений, вызванных искусственным кровообращением у кардиохирургических пациентов // «Живые и биокосные системы». – 2013. – № 3; URL: https://jbks.ru/archive/issue-3/article-12; DOI: 10.18522/2308-9709-2013-3-12

38. den Os, M.M., van den Brom, C.E., van Leeuwen, A.L.I. et al. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review. Crit Care 24, 218 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-02948-w

39. Govender K, Jani VP, Cabrales P. The Disconnect Between Extracorporeal Circulation and the Microcirculation: A Review. ASAIO J. 2022 Jul 1;68(7):881-889. doi: 10.1097/MAT.0000000000001618. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35067580.

40. Akin, S., Kara, A., den Uil, C. A., & Ince, C. (2016). The response of the microcirculation to mechanical support of the heart in critical illness. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 30(4), 511–522. doi:10.1016/j.bpa.2016.10.001.

41. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами. Трансфузиология. 2013; 2: 49–65.

42. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Jan-Feb;50(1):23-36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490. PMID: 23480440; PMCID: PMC3613962.

43. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. Shock. 2012;38:4–10. doi: 10.1097/SHK.0b013e318254d41a.

44. Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. World J Surg. 2009;33:558–66. doi: 10.1007/s00268-008-9896-y.

45. Kayali F, Sarodaya V, Shah HI, Hayat MY, Leung MST, Harky A. Predicting outcomes of mesenteric ischemia postcardiac surgery: A systematic review. J Card Surg. 2022 Jul;37(7):2025-2039. doi: 10.1111/jocs.16516. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35488799.

46. Greenwood JC, Jang DH, Spelde AE, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, Kilbaugh TJ, Shofer FS, Augoustides JGT, Bakker J, Abella BS. Low Microcirculatory Perfused Vessel Density and High Heterogeneity are Associated With Increased Intensity and Duration of Lactic Acidosis After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Shock. 2021 Aug 1;56(2):245-254. doi: 10.1097/SHK.0000000000001713. PMID: 33394972; PMCID: PMC9887933.

47. Zheng D, Yu GL, Zhou YP, Zhang QM, Wang CG, Zhang S. Association between lactic acidosis and multiple organ dysfunction syndrome after cardiopulmonary bypass. PeerJ. 2024 Jan 31;12:e16769. doi: 10.7717/peerj.16769. PMID: 38313014; PMCID: PMC10838087.

48. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. Klin Lab Diagn. 2019;64(1):34-41. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41. PMID: 30912882.

49. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4-11. https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11

50. Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.

51. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J.M. et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. Cell Mol Biol Lett 28, 21 (2023). https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2

52. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. Журнал «Внутренняя медицина». 2008; 2 (8): 36-41.

53. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. Am J Kidney Dis. 2023 May;81(5):591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509342.

54. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. J Thromb Haemost. 2006 Jun;4(6):1186-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x. PMID: 16706957.

55. Винник Ю.С., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2014. 22. 31. 21-23.

56. Esmon CT. Coagulation and inflammation. J Endotoxin Res. 2003;9(3):192-8. doi: 10.1179/096805103125001603. PMID: 12831462

57. Sakr, Yasser MB, BCh, MSc; Dubois, Marc-Jacques MD; De Backer, Daniel MD, PhD; Creteur, Jacques MD, PhD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. Critical Care Medicine 32(9):p 1825-1831, September 2004. | DOI: 10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F

58. Napoli F. et al. Sepsis in cardiothoracic surgery // Surgery. – 2024. – Т. 175. – №. 2. – С. 556-558.

59. Яковлев, В.В. Возможности микроскопического исследования сублингвальной микроциркуляции для оценки состояния, прогноза и эффективности лечения у пациентов, находящихся в критических состояниях / В.В. Яковлев, А.В. Сотников, В.Т. Сахин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2014. - №2. - С.189-200.

60. Werner, Christian. Laser Doppler Flowmetry: A Valid Clinical Tool? Journal of Neurosurgical Anesthesiology 5(3):p 139-141, July 1993.

61. О. А. Овчинникова, И. А. Тихомирова. Диагностика состояния микроциркуляции методом ЛДФ. Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 98-102.

62. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. Общая реаниматология. 2013;9(1):18. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18.

63. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной допплеровской флоуметрии. Клиническая медицина. 2013; 11: 21–27.

64. О. А. Селезнева. Оценка гендерных особенностей вегето-сосудистой регуляции микроциркуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии. Ярославский педагогический вестник. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 96-100.

65. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J: The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. Crit Care Med 2009, 37:934-8. 63. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 96-100.

66. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J: Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue

perfusion-based approach. Crit Care 2013, 17:326

67. Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C: Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill–where do we stand? Crit Care 2012, 16:224-8.

68. Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA, Tonelli AR: Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. Ann Am Thorac Soc 2014, 11:504-12.

69. Mik EG, Johannes T, Fries M: Clinical microvascular monitoring: a bright future without a future? Crit Care Med 2009, 37:2980-1.

70. Sherman H, Klausner S, Cook WA: Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. Angiology 1971, 22:295-303.

71. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C: Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. Intensive Care Med Exp 2015, 3:4.

72. Hessler M, Lehmann F, Arnemann PH, Eter N, Ertmer C, Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography in intensive care medicine : A new field of application?. Ophthalmologe. 2019 Aug;116(8):728-734. German. doi: 10.1007/s00347-019-0893-3. PMID: 31139886.

73. Runsewe OI, Srivastava SK, Sharma S, Chaudhury P, Tang WHW. Optical coherence tomography angiography in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2024 Nov-Dec;87:60-72. doi: 10.1016/j.pcad.2024.10.011. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442597; PMCID: PMC11611605.

74. Hessler M, Nelis P, Ertmer C, Alnawaiseh M, Lehmann F, Schmidt C, Kampmeier TG, Rehberg SW, Arnemann PH, Rovas A. Optical coherence tomography angiography as a novel approach to contactless evaluation of sublingual microcirculation: A proof of principle study. Sci Rep. 2020 Mar 25;10(1):5408. doi: 10.1038/s41598-020-62128-2. Erratum in: Sci Rep. 2020 Jul 7;10(1):11458. doi: 10.1038/s41598-020-68556-4. PMID: 32214141; PMCID: PMC7096522.

REFERENCES

1. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, Pearse RM, Machado FR, Fries M, Akarsu-Ayazoglu T, Pranskunas A, Hollenberg S, Balestra G, van Iterson M, van der Voort PH, Sadaka F, Minto G, Aypar U, Hurtado FJ, Martinelli G, Payen D, van Haren F, Holley A, Pattnaik R, Gomez H, Mehta RL, Rodriguez AH, Ruiz C, Canales HS, Duranteau J, Spronk PE, Jhanji S, Hubble S, Chierego M, Jung C, Martin D, Sorbara C, Tijssen JG, Bakker J, Ince C; microSOAP Study Group. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. Crit Care Med. 2015 Jan;43(1):48-56. doi: 10.1097/CCM.0000000000000553. PMID: 25126880.

2. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500896.

3. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2018;44:281–99. DOI: 10.1007/s00134-018-5070-7

4. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014, 371:1496-506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380

5. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. N Engl J Med 1995, 333:1025-32. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601

6. van Iterson M, Bezemer R, Heger M, Siegemund M, Ince C: Microcirculation follows macrocirculation in heart and gut in the acute phase of hemorrhagic shock and isovolemic autologous whole blood resuscitation in pigs. Transfusion 2012, 52:1552-9. 22.

7. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. Crit Care Med 2014, 42:e96-105.

8. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, Rodriguez H, Pries AR, Vincent JL: Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. Crit Care Med 2009, 37:2875-81.

9. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. Crit Care Med 2014, 42:e96-105.

10. Weil MH, Tang W: Welcoming a new era of hemodynamic monitoring: expanding from the macro to themicrocirculation. Crit Care Med 2007, 35:1204-5

11. Elbers PE, Ince C: Mechanisms of critical illness: classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. Crit Care 2006, 10:221-99.

12. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc. PMID: 12091178.

13. Atasever, B., van der Veen, A., Goedhart, P. et al. Sublingual NIRS and reflectance spectrophotometry: new methods to monitor sublingual oxygen availability. Crit Care 9 (Suppl 1), P73 (2005). doi.org/10.1186/cc3136

14. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, Rahman MR, Hasan M, Bin Yunus E, Ghose A, Ruangveerayut R, Limmathurotsakul D, Mathura K, White NJ, Day NP. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. J Infect Dis. 2008 Jan 1;197(1):79-84. doi: 10.1086/523762. PMID: 18171289.

15. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Spronk, Peter E et al. The Lancet, Volume 360, Issue 9343, 1395 - 1396

16. Jedlicka, J., Becker, B. F., & Chappell, D. (2020). Endothelial Glycocalyx. Critical Care Clinics. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.007

17. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.

18. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. Lancet. 2022 Oct 1;400(10358):1157-1170. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8. Epub 2022 Sep 4. PMID: 36070788.

19. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter 2012; (2) [Suppl] 1:1-138

20. Perez Ruiz de Garibay A, Kortgen A, Leonhardt J, Zipprich A, Bauer M. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. Crit Care. 2022 Sep 26;26(1):289. doi: 10.1186/s13054-022-04163-1. PMID: 36163253; PMCID: PMC9511746.

21. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. J Intensive Care Med. 2020 Dec;35(12):1564-1575. doi: 10.1177/0885066619871452. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455133.

22. Bunge JJH, Mariani S, Meuwese C, van Bussel BCT, Di Mauro M, Wiedeman D, Saeed D, Pozzi M, Loforte A, Boeken U, Samalavicius R, Bounader K, Hou X, Buscher H, Salazar

L, Meyns B, Herr D, Matteucci S, Sponga S, MacLaren G, Russo C, Formica F, Sakiyalak P, Fiore A, Camboni D, Raffa GM, Diaz R, Wang IW, Jung JS, Belohlavek J, Pellegrino V, Bianchi G, Pettinari M, Barbone A, Garcia JP, Shekar K, Whitman GJR, Gommers D, Dos Reis Miranda D, Lorusso R; Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Investigators. Characteristics and Outcomes of Prolonged Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Cardiac Surgery: The Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Cohort Study. Crit Care Med. 2024 Oct 1;52(10):e490-e502. doi: 10.1097/CCM.0000000000006349. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38856631; PMCID: PMC11392071.

23. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. Acta Clin Croat. 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.

24. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937192.

25. De Backer, D., Ortiz, J. A., & Salgado, D. (2010). Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. Current Opinion in Critical Care, 16(3), 250–254. doi:10.1097/mcc.0b013e3283383621

26. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., & Vincent, J.-L. (2002). Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166(1), 98–104. doi:10.1164/rccm.200109-016oc

27. Spanos, A., Jhanji, S., Vivian-Smith, A., Harris, T., & Pearse, R. M. (2010). EARLY MICROVASCULAR CHANGES IN SEPSIS AND SEVERE SEPSIS. Shock, 33(4), 387–391. doi:10.1097/shk.0b013e3181c6be04

28. Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., … Hollenberg, S. M. (2007). Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Annals of Emergency Medicine, 49(1), 88–98.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021

29. Aksu, U., Demirci, C., & Ince, C. (2011). The Pathogenesis of Acute Kidney Injury and the Toxic Triangle of Oxygen, Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide. Controversies in Acute Kidney Injury, 119–128. doi:10.1159/000329249

30. Kuwano, A., Kurokawa, M., Kohjima, M., Imoto, K., Tashiro, S., Suzuki, H., Tanaka, M., Okada, S., Kato, M., Ogawa, Y."Microcirculatory disturbance in acute liver injury". Experimental and Therapeutic Medicine 21, no. 6 (2021): 596. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10028

31. Ramalho F. S. et al. Hepatic microcirculatory failure // Acta Cirúrgica Brasileira. – 2006. – T. 21. – C. 48-53. https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000700012

32. Li Q, Abdalkader M, Siegler JE, Yaghi S, Sarraj A, Campbell BCV, Yoo AJ, Zaidat OO, Kaesmacher J, Pujara D, Nogueira RG, Saver JL, Li L, Han Q, Dai Y, Sang H, Yang Q, Nguyen TN, Qiu Z. Mechanical Thrombectomy for Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology. 2023 Aug 29;101(9):e922-e932. doi: 10.1212/WNL.0000000000207536. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277200; PMCID: PMC10501098.

33. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Jul 1;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329. Epub 2019 May 19. PMID: 31104355.

34. Haranal M, Luo S, Honjo O. Mechanical Circulatory Support for Patients With Adult Congenital Heart Disease. Circ J. 2020 Mar 25;84(4):533-541. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0821. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32147603.

35. Pasechnik IN, Dvoryanchikova VA, Tsepenshchikov VA. Extracorporeal circulation in cardiac surgery: state of the problem. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017;(6):72-78. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia2017672-78

36. Averina T.B. Extracorporeal circulation / Annals of Surgery. – 2013. – № 2. – C. 5-12. (In Russian)

37. Bratsilo A. A., Zolotavina M. L., Khablyuk V. V. The Dynamics of Metabolic Changes Induced by the Use of Cardiopulmonary Bypass in Cardiosurgical Patients // Live and bio-abiotic systems. – 2013. – № 3; URL: https://jbks.ru/archive/issue-3/article-12; DOI: 10.18522/2308-9709-2013-3-12

38. den Os, M.M., van den Brom, C.E., van Leeuwen, A.L.I. et al. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review. Crit Care 24, 218 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-02948-w

39. Govender K, Jani VP, Cabrales P. The Disconnect Between Extracorporeal Circulation and the Microcirculation: A Review. ASAIO J. 2022 Jul 1;68(7):881-889. doi: 10.1097/MAT.0000000000001618. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35067580.

40. Akin, S., Kara, A., den Uil, C. A., & Ince, C. (2016). The response of the microcirculation to mechanical support of the heart in critical illness. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 30(4), 511–522. doi:10.1016/j.bpa.2016.10.001.

41. Slepneva L.V., Khmylova G.A. Mechanism of damage to energy metabolism in hypoxia and possible ways to correct it with fumarate-containing solutions. Transfusiology. 2013; 2: 49–65 (in Russian)

42. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Jan-Feb;50(1):23-36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490. PMID: 23480440; PMCID: PMC3613962.

43. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. Shock. 2012;38:4–10. doi: 10.1097/SHK.0b013e318254d41a.

44. Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. World J Surg. 2009;33:558–66. doi: 10.1007/s00268-008-9896-y.

45. Kayali F, Sarodaya V, Shah HI, Hayat MY, Leung MST, Harky A. Predicting outcomes of mesenteric ischemia postcardiac surgery: A systematic review. J Card Surg. 2022 Jul;37(7):2025-2039. doi: 10.1111/jocs.16516. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35488799.

46. Greenwood JC, Jang DH, Spelde AE, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, Kilbaugh TJ, Shofer FS, Augoustides JGT, Bakker J, Abella BS. Low Microcirculatory Perfused Vessel Density and High Heterogeneity are Associated With Increased Intensity and Duration of Lactic Acidosis After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Shock. 2021 Aug 1;56(2):245-254. doi: 10.1097/SHK.0000000000001713. PMID: 33394972; PMCID: PMC9887933.

47. Zheng D, Yu GL, Zhou YP, Zhang QM, Wang CG, Zhang S. Association between lactic acidosis and multiple organ dysfunction syndrome after cardiopulmonary bypass. PeerJ. 2024 Jan 31;12:e16769. doi: 10.7717/peerj.16769. PMID: 38313014; PMCID: PMC10838087.

48. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. Klin Lab Diagn. 2019;64(1):34-41. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41. PMID: 30912882.

49. Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(4):4-11. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11

50. Afonaseva T.M. Endothelial dysfunction. The availability of early diagnosis. The journal of Scientific articles “Health & education millennium” – 2016. – T. 18, № 11. – C. 101-104 (In Russian)

51. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J.M. et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. Cell Mol Biol Lett 28, 21 (2023). https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2

52. Biletskii S. V. Endotelial'naya disfunktsiya i patologiya serdechno-sosudistoi sistemy. Zhurnal «Vnutrennyaya meditsina». 2008; 2 (8): 36-41. (In Russian)

53. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. Am J Kidney Dis. 2023 May;81(5):591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509342.

54. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. J Thromb Haemost. 2006 Jun;4(6):1186-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x. PMID: 16706957.

55. Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Yuryeva M.Yu., Teplyakova O.V. Local cold trauma: issues of pathogenesis, severity assessment and treatment. Moscow Surgical Journal. 2011. 1. 42-48. (In Russian)

56. Esmon CT. Coagulation and inflammation. J Endotoxin Res. 2003;9(3):192-8. doi: 10.1179/096805103125001603. PMID: 12831462

57. Sakr, Yasser MB, BCh, MSc; Dubois, Marc-Jacques MD; De Backer, Daniel MD, PhD; Creteur, Jacques MD, PhD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. Critical Care Medicine 32(9):p 1825-1831, September 2004. | DOI: 10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F

58. Napoli F. et al. Sepsis in cardiothoracic surgery // Surgery. – 2024. – T. 175. – №. 2. – C. 556-558.

59. V. V. Yakovlev, A. V. Sotnikov, V. T. Sakhin. Possibilities of microscopic studies of sublingual microcirculation for assessment of the state, outcome and effectiveness treatment of patients in critical conditions. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. - 2014. - №2. - C.189-200. (In Russian).

60. Werner, Christian. Laser Doppler Flowmetry: A Valid Clinical Tool? Journal of Neurosurgical Anesthesiology 5(3):p 139-141, July 1993.

61. O. A. Ovchinnikova, I. A. Tikhomirova. Diagnostics of Microcirculation State by Means of Laser Doppler Flowmetry Method. Yaroslavl pedagogical bulletin. – 2012. – T. 3, № 2. – C. 98-102. (In Russian).

62. Kosovskikh A.A., Churlyaev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central Hemodynamics and Microcirculation in Critical Conditions . General Reanimatology. 2013;9(1):18. (In Russ.) https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18

63. Barkhatov I.V. Assessment of the microcirculation system by laser Doppler fl owmetry. Klinicheskaya meditsina.2013; 11: 21–27. [In Russ.].

64. O.A. Selezneva. The estimation of the gender particularities of the microvascular control by laser doppler flowmetry. Yaroslavl pedagogical bulletin.

65. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J: The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. Crit Care Med 2009, 37:934-8. 63. – 2010. – T. 3, № 2. – C. 96-100.

66. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J: Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. Crit Care 2013, 17:326

67. Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C: Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill–where do we stand? Crit Care 2012, 16:224-8.

68. Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA, Tonelli AR: Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. Ann Am Thorac Soc 2014, 11:504-12.

69. Mik EG, Johannes T, Fries M: Clinical microvascular monitoring: a bright future without a future? Crit Care Med 2009, 37:2980-1.

70. Sherman H, Klausner S, Cook WA: Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. Angiology 1971, 22:295-303.

71. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C: Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. Intensive Care Med Exp 2015, 3:4.

72. Hessler M, Lehmann F, Arnemann PH, Eter N, Ertmer C, Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography in intensive care medicine : A new field of application?. Ophthalmologe. 2019 Aug;116(8):728-734. German. doi: 10.1007/s00347-019-0893-3. PMID: 31139886.

73. Runsewe OI, Srivastava SK, Sharma S, Chaudhury P, Tang WHW. Optical coherence tomography angiography in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2024 Nov-Dec;87:60-72. doi: 10.1016/j.pcad.2024.10.011. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442597; PMCID: PMC11611605.

74. Hessler M, Nelis P, Ertmer C, Alnawaiseh M, Lehmann F, Schmidt C, Kampmeier TG, Rehberg SW, Arnemann PH, Rovas A. Optical coherence tomography angiography as a novel approach to contactless evaluation of sublingual microcirculation: A proof of principle study. Sci Rep. 2020 Mar 25;10(1):5408. doi: 10.1038/s41598-020-62128-2. Erratum in: Sci Rep. 2020 Jul 7;10(1):11458. doi: 10.1038/s41598-020-68556-4. PMID: 32214141; PMCID: PMC7096522.

Для цитирования: *Михайлова А.А., Баев Т.А., Григорьев Е.В., Ивкин А.А. Сопряженность микро- и макроциркуляции – обоснование расширенного инструментального мониторинга критических пациентов: систематический обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 240-256. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-240-256*

To cite: *Mikhailova A.A., Baev T.A., Grigoriev E.V., Ivkin A.A. Coupling of micro- and macro-circulation – rationale for advanced instrumental monitoring in critically ill patients: a systematic review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 240-256. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-240-256*

УДК 59.084:611.1:612.115
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-257-272

НЕКОТОРЫЕ ВИДОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАИБОЛЕЕ ПОПУЛЯРНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, М.Ю. Ханова, А.В. Миронов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• На рынке изделий для сердечно-сосудистой хирургии отсутствуют эффективные сосудистые протезы диаметром менее 4 мм. Биодеградируемые протезы с пролонгированной резорбцией и регенеративным потенциалом рассматриваются как альтернатива. Полнота оценки рисков таких протезов в преклинических испытаниях зависит от выбранной животной модели.

Резюме

До сих пор среди изделий для сердечно-сосудистой хирургии до сих пор нет эффективного сосудистого протеза диаметром менее 4 мм. Альтернативой может стать биодеградируемый сосудистый протез, обладающий пролонгированной резорбцией и способностью к регенерации. Полнота определения рисков несостоятельности биодеградируемых протезов сосудов малого диаметра, подвергаемых преклиническим испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных исследований. В настоящем литературном обзоре рассмотрены основные тенденции последних лет в выборе животных моделей для проведения преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, а также оценена результативность исследований с учетом видоспецифических особенностей наиболее популярных мелких и крупных животных моделей.

Ключевые слова Тканевая инженерия • Биодеградируемые полимеры • Электроспиннинг • Протез сосуда малого диаметра • Преклинические испытания • Мыши • Крысы • Овцы • Приматы

Поступила в редакцию: *17.07.2025;* ***поступила после доработки:*** *05.08.2025;* ***принята к печати:*** *31.08.2025*

SPECIES-SPECIFIC CHARACTERISTICS OF WIDELY USED LABORATORY ANIMAL MODELS AND THEIR IMPACT ON THE EFFICACY OF PRECLINICAL STUDIES FOR SMALL-DIAMETER BIODEGRADABLE VASCULAR PROSTHESES (A REVIEW)

L.V. Antonova, E.A. Senokosova, M.Yu. Khanova, A.V. Mironov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Effective vascular grafts with diameters less than 4 mm remain unavailable on the market for cardiovascular surgery applications. Biodegradable grafts featuring prolonged resorption and regenerative potential are considered a viable alternative. The comprehensiveness of risk assessment for such grafts in preclinical trials is contingent upon the selected animal model.

Для корреспонденции: *Лариса Валерьевна Антонова, antonova.la@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Larisa V. Antonova, antonova.la@mail.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Abstract

There is still no effective vascular prosthesis with a diameter of less than 4 mm on the market of products for the needs of cardiovascular surgery. A biodegradable vascular prosthesis with prolonged resorption and regenerative capacity may be an alternative. The completeness of determining the risks of failure of biodegradable prostheses of small-diameter vessels subjected to preclinical tests directly depends on the animal model chosen for such tests. This literature review presents the main trends in recent years in the selection of animal models for preclinical testing of biodegradable vascular prostheses of small diameter and evaluates the effectiveness of tests in the context of species-specific features of the most popular small and large animal models.

Keywords Tissue engineering • Biodegradable polymers • Electrospinning • Small-diameter vascular prosthesis • Preclinical trials • Mice • Rats • Sheep • Primates

Received: *17.07.2025;* ***received in revised form:*** *05.08.2025;* ***accepted:*** *31.08.2025*

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из основных причин смертности во всем мире. Хирургическое лечение сердечно-сосудистой патологии сопровождается использованием синтетических или биологических трансплантатов, заменяющих отдельные элементы сердечно-сосудистой системы. Несмотря на интенсивное развитие материаловедения и тканевой инженерии, а также насыщенность рынка медицинских изделий, аутологичный материал по-прежнему остается предпочтительным, так как его применение снижает риски, связанные с биосовместимостью и долгосрочной эффективностью [1, 2].

Впервые о разработке синтетических протезов сосудов большого диаметра сообщили A.H. Blakemore и A.B. Voorhees, Jr. в 1952 г. [3]. Несмотря на это, спустя более 70 лет эффективный сосудистый протез диаметром менее 4 мм по-прежнему не создан [4]. В то же время современная наука располагает технологиями, позволяющими создавать полностью ремоделируемые функционально активные сосудистые протезы [1, 5]. С этой целью все чаще используют биодеградируемые полимеры, а также клетки и ткани пациентов, что позволяет разрабатывать протезы, способные к адаптивному росту и регенерации, и тем самым потенциально исключить необходимость повторных операций по замене несостоятельных сосудистых протезов [6–12].

В настоящее время выделяют два основных подхода к изготовлению биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра. Первый заключается в создании клеточнозаселенного протеза в пробирке в условиях имитации кровотока и с использованием (в идеале) собственных клеток и белков пациента [13–16]. Второй подход включает выращивание протеза непосредственно в организме на основе функционально активного высокопористого каркаса, способного задавать привлекаемым сосудистым клеткам вектор развития в сторону формирования полноценной новообразованной сосудистой ткани [17–21]. При этом каркас протеза со временем должен полностью рассасываться [22, 23].

Для придания протезам функциональной активности и с целью достижения полноценного ремоделирования используют различные биологически активные компоненты, но приоритет остается за белками с высокой проангиогенной активностью [2, 24, 25]. Сосудистые протезы относятся к медицинским изделиям третьего (высокого) класса риска [26]. К данному виду медицинских изделий предъявляют высокие требования как в части биосовместимости, так и долгосрочной эффективности. Первый шаг, определяющий функциональность будущего медицинского изделия, – полномасштабное тестирование *in vitro*, позволяющее в случае успеха переходить к преклиническим испытаниям на лабораторных животных. Однако именно результаты преклинических испытаний являются основополагающими, так как позволяют в условиях целостного организма проверить биосовместимость и долгосрочную эффективность разработанной конструкции.

Разнообразие животных, используемых в преклинических исследованиях прототипов медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии, отражает отсутствие согласованных стандартов и моделей, что затрудняет интерпретацию результатов и возможность сравнения исследований между собой. Однако полнота определения рисков несостоятельности именно биодеградируемых сосудистых протезов, подвергаемых преклиническим испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для подобных исследований, что связано в том числе с различной активностью клеток моноцитарно-макрофагальной системы, участвующих в резорбции биодеградируемых полимеров [27, 28]. Зачастую небольшие модели животных используют для оценки краткосрочной проходимости сосудистых протезов, а крупные животные модели – для проверки долгосрочной проходи-

мости протезов и особенностей функционирования и ремоделирования в условиях, приближенных к физиологии человека [29].

На основе данных мировой научной литературы в обзоре рассмотрены видоспецифические особенности наиболее популярных мелких и крупных животных моделей, влияющие на результативность преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра.

Мелкая животная модель

Модель мыши

Модель мыши не относится к часто используемым при тестировании сосудистым протезам малого диаметра. Это связано с ее малыми размерами и отставанием от человека как в эволюционном плане, так и по ключевым характеристикам обмена веществ и жизненного цикла. Диаметр магистральных артериальных сосудов мыши настолько мал, что вызывает затруднения как на этапе изготовления сосудистого протеза, так и при его имплантации. Тем не менее модель успешно использована рядом ученых для пилотных преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра.

Особенно активно с данной животной моделью работала команда ученых под руководством C.K. Breuer. Трубчатые каркасы диаметром от 0,7 до 1,0 мм изготавливали с добавлением сополимерного герметика из капролактона и L-лактида (P(CL/LA)) на основе полигликолевой кислоты (PGA-P(CL/LA) или поли-L-молочной кислоты (PLLA-P(CL/LA)), имплантировали мышам SCID/bg в виде интерпозиционных трансплантатов нижней полой вены или аорты с констатацией высокой итоговой проходимости без признаков тромбоэмболических осложнений или образования аневризм [30]. При морфологической оценке эксплантированных образцов трубчатых каркасов через 3 нед. после имплантации наблюдался иммунный ответ с заметной инфильтрацией стенки протезов макрофагами и образованием гигантских многоядерных клеток инородного тела. Спустя 6 нед. на внутренней поверхности полимерных трубчатых каркасов было выявлено формирование неоинтимы, коллагеновых волокон и эндотелиального слоя [30].

В 2009 г. эта же группа опубликовала результаты 12-месячной проходимости сосудистых протезов диаметром менее 1 мм, изготовленных из поли-L-молочной кислоты, покрытых сополимером капролактона и L-лактида и заселенных эндотелиальными и гладкомышечными клетками человека [31]. Сосудистые протезы, имплантированные в инфраренальный отдел аорты мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом/bg, спустя год после имплантации сохраняли проходимость в 100% случаев. Доказано эффективное ремоделирование протезов с формированием неоинтимы и эндотелиальной выстилки, наличием в стенке гладкомышечных клеток, коллагена и эластина [31].

В другой работе представлены результаты имплантации мышам сосудистых протезов, заселенных мононуклеарной фракцией костного мозга без моноцитов и заселенных только моноцитами [32]. Отмечено, что диаметр сосудистых протезов, стенка которых была заселена только моноцитами, спустя 6 мес. после имплантации был значимо шире, чем диаметр сосудистых протезов, заселенных мононуклеарной фракцией костного мозга, не содержавшей моноциты. Исследователи связали полученные результаты с возможной способностью моноцитов поддерживать проходимость трансплантатов. На наш взгляд, это утверждение является спорным по причине способности макрофагов участвовать в резорбции биодеградируемых полимеров, что, в свою очередь, может приводить к истончению стенки изделия и появлению тенденции аневризматического расширения просвета сосудистых протезов [32].

Известно, что макрофаги и их взаимодействие с полимерными материалами в условиях организма определяют эффективность процессов раннего ремоделирования [33]. Так, реакция макрофагов мыши при контакте с высокопористыми матриксами на основе биодеградируемых полимеров исчерпывающе изучена K. Garg с коллегами [34]. *In vitro* показано влияние размера волокон и пор каркаса из полидиоксанона, изготовленного методом электроспиннинга, на поляризацию макрофагов, полученных из костного мозга мышей, на регенеративный (M2) или воспалительный (M1) фенотипы. Выявлена корреляция между увеличением размера волокон/пор и повышенной экспрессией маркера M2 – аргиназы 1 (Arg1), а также снижением экспрессии маркера M1 – индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS). Секреция ангиогенных цитокинов VEGF, TGF-β1, bFGF и ангиогенез были выше среди макрофагов, культивированных на полимерных каркасах с более крупным размером волокон/пор. При этом размер пор каркаса являлся более значимым, по сравнению с диаметром волокон, регулятором поляризации макрофагов костного мозга, составляющих основу каркаса [34].

Другие исследователи использовали трансгенную мышиную модель CD11b-рецептора дифтерийного токсина для изучения роли макрофагов при стенозе тканеинженерных сосудистых протезов [35]. Обнаружено, что переход макрофагов от фенотипа M1 к фенотипу M2 коррелирует с усилением стеноза трансплантата, который был значительно выражен у мышей с дифтерийным токсином, а также у мышей, у которых макрофаги были истощены в результате химической обработки [35]. С другой стороны, недостаток макрофагов в мелкопористых трансплан-

татах подавлял проникновение эндотелиальных и гладкомышечных клеток в трансплантаты, а также препятствовал отложению коллагена и долговременному ремоделированию, что позволяет предположить решающую роль инфильтрации макрофагами в успешном ремоделировании биодеградируемых сосудистых протезов [35, 36].

Модель крысы

Наиболее популярной и доступной животной моделью для проведения преклинических испытаний (до 42,0% всех исследований) во всем мире является модель крысы. Как правило, имплантация протезов сосудов диаметром 1,0–2,0 мм проводится в брюшную часть аорты крыс [8, 25, 29, 37–40]. За последние пять лет опубликовано множество результатов преклинических испытаний на модели крысы биодеградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава и функционального наполнения с максимальной продолжительностью наблюдения до 24 мес. (*таблица*). Обращает внимание высокий процент проходимости имплантированных протезов в отдаленном периоде, достигающий 100,0% в 83,3% заявленных исследований.

Показано, что заселение клетками пористой стенки биодеградируемого протеза после его имплантации в сосудистое русло крыс происходит благодаря естественным процессам ремоделирования имплантата через проникновение клеточных элементов в каркас протеза с формированием в условиях долгосрочных имплантаций полноценных неоинтимы и неоадвентиции [8, 25, 50, 51, 53]. Средний слой обычно представлен тканью, состоящей из фибробластоподобных клеток, макрофагов, гигантских клеток инородного тела, причем количество последних напрямую зависит от степени резорбции биодеградируемого трубчатого каркаса эксплантированного сосудистого протеза к моменту проведения гистологического исследования [44, 48]. Скорость эндотелизации внутренней поверхности сосудистых протезов малого диаметра, особенно обладающих пористой поверхностью, оказывает решающее влияние на проходимость данных протезов после имплантации. Однако известная склонность крыс к быстрой эндотелизации и невозможность вшить протез длиной более 1 см в основной массе обеспечивают благоприятный исход долгосрочных имплантаций вне зависимости от использованного материала для создания протезов [25, 42, 56]. Данный факт подтвержден в ряде публикаций отдельных научных команд, указавших на значимое снижение процента проходимости биодеградируемых сосудистых протезов в случае продолжения их тестирования на крупных животных моделях (собаки, овцы) [8, 47]. Как и у людей, у собак и овец отсутствует спонтанная эндотелизация сосудистых трансплантатов, и они, как правило, гипертромбогенны. Поэтому результаты преклинических испытаний на модели мыши и крысы нельзя считать основополагающими как в отношении выявления всех рисков несостоятельности разработанного медицинского изделия, так и прогнозирования эффективности данного медицинского изделия у людей [29].

Кальцификация стенки сосудистых трансплантатов остается серьезной проблемой и связана с сосудистой недостаточностью из-за механической дисфункции. Во время процесса кальцификации сосудистые гладкомышечные клетки подвергаются остеохондрогенной трансдифференцировке, что приводит к эктопической минерализации в стенках трансплантата [57]. Современные стратегии борьбы с кальцификацией сосудистых трансплантатов включают предотвращение пассивного отложения кальция с помощью полимерного покрытия и гепаринизации [58], стимулирование ремоделирования матрикса для уменьшения воздействия инородных материалов и предотвращения кальцификации, создание мелких кровеносных сосудов с иммуномодулирующими свойствами за счет включения биоактивных материалов и молекул для уменьшения воспаления и предотвращения кальцификации [25], а также создание трансплантатов с антиоксидантными соединениями, способными уничтожать свободные радикалы и поддерживать баланс внутриклеточных активных форм кислорода [57].

Следует отметить, что крысиная модель показала высокую эффективность при оценке рисков кальцификации сосудистых протезов. Через выраженность сформировавшейся кальцификации можно судить не только о биосовместимости материала, из которого изготовлен каркас сосудистого протеза, и сохранности функциональной составляющей сосудистых протезов, но и о влиянии места имплантации на особенности ремоделирования и развития кальцификации. На основании сравнительного анализа степени кальцификации биодеградируемых сосудистых протезов, разработанных Л.В. Антоновой и соавт., было получено косвенное доказательство того, что именно присутствие комплекса проангиогенных факторов в составе протезов позволило синхронизировать тканеобразование, предотвратить клеточный апоптоз и, как следствие, значимо уменьшить выраженность кальцификации стенок протезов. Это, в свою очередь, способствовало лучшей долгосрочной эффективности протезов [25]. По результатам исследования T. Sologashvili и коллег, в котором сосудистые протезы малого диаметра на основе поликапролактона были имплантированы крысам как в сонную артерию, так и в аорту, каротидные трансплантаты показали более высокие показатели эндотелизации, клеточной инфильтрации, эластичности и более низкую скорость кальцификации по сравнению с аортальными трансплантатами [59].

Результаты преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов за последние 5 лет на различных моделях
Results of Preclinical Trials of Biodegradable Vascular Grafts over the Past 5 Years on Various Models

№	Диаметр/длина протеза сосуда, мм / Diameter/length of vessel prosthesis, mm	Материал / Material	Срок имплантации / Implantation period	Процент проходимости / Percentage of passability, %	Библиографическая ссылка / Bibliographic reference
Преклинические испытания на модели крысы, имплантация в брюшную часть аорты / Preclinicals trials in rat models, implantation into the abdominal aorta					
1	1,1/10,0	PCL PCL/AEMA/Heparin PCL/AEMA/Heparin/ VEGF	3 мес. / month	100,0	Kim S.E. et al. [41]
2	1,0/10,0	PCL/PLGA/Heparin	12 мес. / month	88,9	Xiao Y. et al. [42]
3	1,7/10,0	PCL/PDO	3 мес. / month	100,0	Obiweluozor F.O. et al. [43]
4	2,0/5,0	PCL	6 мес. / month	100,0	Dokuchaeva A.A. et al. [44]
5	1,0/10,0	PCL/Gel/VEGF/Heparin	4 мес. / month	100,0	Fahad M.A.A. et al. [45]
6	2,0/8,0	CE-UPy-PCL CE-Upy-PCL/Upy-HBP/Heparin CE-Upy-PCL/Upy-BP/Heparin/IL-4	3 мес. / month	100,0	Bonito V. et al. [46]
7	1,0/10,0	1) PLLA 2) PLLA/Heparin 3) PSLA/PSLA 4) PSLA/PLLA/Heparin	3 мес. / month	100,0	Navarro R.S. et al. [40]
8	2,0/10,0	PCL/DPT/DPB	2 нед. / 2 weeks	100,0	Yan H. et al. [47]
9	2,0/10,0	SF	24 мес. / month	75,0	Ding X. et al. [48]
10	2,0/10,0	PCL	3 мес. / month	100,0	Dokuchaeva A.A. et al. [49]
11	1,65/20,0	PCL	6 мес. / month	100,0	Horakova J. et al. [50]
12	3,0/10,0	PCL/Fibrin	9 мес. / month	100,0	Zhao L. et al. [51]
13	1,8/20,0	8% PCL/S-NO-HSA	3 мес. / month	100,0	Enayati M. et al. [52]
14	2,0/10,0	PCL/Gel/Heparin	6 мес. / month	100,0	Xing Y. et al. [53]
15	2,0/10,0	PCL-ONO2	3 мес. / month	100,0	Yang S. et al. [54]
16	1,5/30,0	PU/SF	1 мес. / month	100,0	Tanaka T. et al. [55]
17	2,0/10,0	PHBV/PCL/VEGF/bFGF/SDF-1α	12 мес. / month	100,0	Antonova L.V. et al. [8]

№	Диаметр/длина протеза сосуда, мм / Diameter/ length of vessel prosthesis, mm	Зона имплантации / Implantation area	Материал / Material	Срок имплантации / Implantation period	Процент проходимости / Percentage of passability, %	Библиографическая ссылка / Bibliographic reference
Преклинические испытания на модели овцы/козы / Preclinicals trials in an ovine/goat models						
1	4,0/40,0	Сонная артерия / Carotid artery	PHBV/PCL/VEGF/ bFGF/SDF/Hep/Ilo	18 мес. / month	50,0	Antonova L.V. et al. [20]
2	4,0/40,0		PCL/Ilo/A	6 мес. / month	50,0	Antonova L.V. et al. [21]
			PHBV/PCL/Ilo/A		0,0	
3	5,0/50,0		PLCL/Heparin	8 нед. / 8 weeks	100,0	Matsuzaki Yu. et al. [64]
4	5,0/30,0		PCL/PU	11 мес. / month	100,0	Kazemzadeh G. et al. [65]
			PET/PU/PCL		0,0	
5	7,0/50,0		PCL-BU/PC-Upy	6/12 мес. / month	100,0	Marzi J. et al. [66]
6	4,76/70,0		PCL/pPGS/PVA	15 сут. / 15 days	50,0	Stowell C.E.T. et al. [67]
7	5,0/170,0	Артериовенозное шунтирование / Arteriovenous bypass	SF/PU	3 мес. / month	100,0	Riboldi S.A. et al. [68]
8	6,0/80,0		PC-BU/PCL/SDF-1α	3 мес. / month	50,0	Besseling P.J. et al. [69]

Примечание: *АЕМА – 2-аминоэтилметакрилат; Heparin – гепарин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PCL – поликапролактон; PLGA – сополимер полимолочной и полигликолевой кислот; PDO – полидиоксанон; Gel – желатин; PSLA – поли(спиролактон-ко-молочная кислота); PLLA – поли-L-молочная кислота; SF – фиброин шелка; PHBV – полигидроксибутират/валерат; bFGF – основной фактор роста фибробластов; SDF-1α – хемоаттрактантная молекула SDF-1a; PU – полиуретан; PET – полиэтилентерефталат; Ilo – илопрост; A – катионный амфифил 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид; PLCL – поли(L-лактид-ко-капролактон); pPGS – преполимер поли(глицерол себакат)а (PGS); PVA – поливиниловый спирт; IL-4 – интерлейкин 4; PCL-ONO2 – PCL с нитратами; CE-Upy-PCL –уреидопиримидинон (Upy), с удлиненной цепью (CE), поликапролактон (PCL); Upy-HBP – уреидопиримидинон, модифицированный гепарин-связывающим пептидом; DPB – 1,2-димиристоил-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-метокси(DMPE)-PEG-конъюгированный антикоагулянт бивалирудин (DPB); DPT – DMPE-PEG-конъюгированные модификации TPS-пептида; Fibrin – фибрин; S-NO-HSA – S-нитрозо-альбумин человеческой сыворотки; PCL-BU – поликапролактон2000-Bisurea; PC-Upy – поли(гексаметилен)-карбонат-уреидо-пиримидинон; PC-BU polycarbonate-bisurea) – супрамолекулярный поликарбонатный бисурея.*

Note: *AEMA – 2-aminoethyl methacrylate; Heparin – heparin; VEGF – vascular endothelial growth factor; PCL – polycaprolactone; PLGA – polylactic acid-polyglycolic acid copolymer; PDO – polydioxanone; Gel – gelatin; PSLA – poly(spirolactone-co-lactic acid); PLLA – poly-L-lactic acid; SF – silk fibroin; PHBV – polyhydroxybutyrate/valerate; bFGF – basic fibroblast growth factor; SDF-1α – SDF-1a chemoattractant molecule; PU – polyurethane; PET – polyethylene terephthalate; Ilo – iloprost; A – cationic amphiphile 1,5-Bis-(4-tetradecyl-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)pentane tetrabromide; PLCL – poly(L-lactide-co-caprolactone); pPGS – prepolymer poly(glycerol sebacate) (PGS); PVA – polyvinyl alcohol; IL-4 – interleukin 4; PCL-ONO2 – PCL with nitrates; CE-Upy-PCL – ureidopyrimidinone (Upy), with an extended chain (CE), polycaprolactone (PCL); Upy-HBP – ureidopyrimidinone modified with heparin-binding peptide; DPB – 1,2-dimyristoyl-glycero-3-phosphoethanolamine-N-methoxy (DMPE)-PEG-conjugated anticoagulant bivalirudin (DPB); DPT – DMPE-PEG-conjugated modifications of TPS peptide; Fibrin – fibrin; S-NO-has – S-nitroso-albumin of human serum; PCL-BU – polycaprolactone 2000-Bisurea; Pc-UPy – poly(hexamethylene)-carbonate-ureido-pyrimidinone; PC-BU polycarbonate-bisurea) – supramolecular polycarbonate bisurea.*

Таким образом, модель мелких лабораторных животных при использовании в преклинических испытаниях не отражает всех рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов по причине значимой разницы с человеком в эволюционном плане (обмен веществ, активность клеток ретикуло-гистиоцитарной системы), невозможности протестировать длинные протезы и склонности к спонтанной эндотелизации. Однако модель крысы пригодна для оценки риска дистрофической кальцификации биодеградируемых сосудистых протезов.

Крупная животная модель

Модель овцы (козы)

Овцы и козы – быстро взрослеющие животные, подходящие для использования в долгосрочных исследованиях благодаря экономической эффективности, простоте содержания и сходству их сердечно-сосудистой физиологии с физиологией человека. Общая сонная артерия взрослых особей обладает необходимыми длиной и диаметром (4,0–6,0 мм), не имеет крупных разветвлений и обеспечивает удобный доступ для имплантации сосудистых протезов и последующей оценки их проходимости с помощью ультразвуковых методов. В связи с этим данная животная модель подходит для проведения преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра [29, 60, 61]. Также овец используют для моделирования наихудшего случая, что позволяет тестировать прототипы медицинских изделий в максимально строгих условиях с повышенным риском тромбообразования и кальцификации [62]. Тем не менее, согласно метаанализу S.E. Koch и соавт., овец используют в качестве модели для преклинических испытаний крайне редко – в 7,0%, тогда как крыс – в 42,0%, мышей – в 17,0%, кроликов – в 16,0%, собак – в 13,0% всех опубликованных исследований на животных [63].

Как видно в *таблице*, в 50,0% исследований процент проходимости имплантированных биодеградируемых сосудистых протезов не превышал 50,0%, а в некоторых исследованиях составлял 0,0%. Превалирующая продолжительность преклинических испытаний на овцах – 6 мес. [63]. Причина низкой проходимости сосудистых протезов заключается в высокой тромбогенности модели овцы, признанной многими исследователями [37]. Доказано, что тромбоциты овец имеют повышенный ответ на индукцию аденозиндифосфатом, но практически не отвечают на индукцию адреналином [70]. Коагуляционный гемостаз овец характеризуется повышенной активностью протромбинового комплекса, укорочением тромбинового времени, выраженным снижением активности противосвертывающей и фибринолитической систем [70]. При этом доказано, что овцы более склонны к тромбообразованию, чем пациенты с ишемической болезнью сердца: образование сгустка у овец происходило быстрее, а плотность сгустка превышала таковую у пациентов с ишемической болезнью сердца, что ставит под сомнение возможность безоговорочного принятия отрицательных результатов тестирования биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, полученных на модели овцы. Таким образом, необходимо подтверждение или опровержение полученных отрицательных результатов на другой крупной животной модели [70].

Биодеградируемые сосудистые протезы обладают способностью расти вместе с реципиентами, что имеет важное клиническое значение при трансплантации детям [71, 72]. При этом ключевым фактором остается баланс между скоростью формирования новообразованной сосудистой ткани и скоростью биодеградации материала, из которого изготовлен сосудистый протез. В случае отсутствия подобного синергизма возможны формирование аневризм и, как следствие, тромбоз, либо патологическое ремоделирование стенки аневризматически расширенного сосудистого протеза. В литературе встречается ряд публикаций, в которых отмечена ускоренная резорбция биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, изготовленных методом электроспиннинга и имплантированных в сонные артерии овец.

Так, C.E.T. Stowell и соавт. выявили расширение просвета протезов и разрыв их стенки через 15 сут после имплантации в сонные артерии овец [67]. Протезы были выполнены методом электроспиннинга из поли(глицерол себакат)а (PGS), покрыты фторполимером (pPGS) и армирующей оболочкой из поликапролактона [67].

Также Л.В. Антонова с соавт. отмечали начало формирования аневризматического расширения стенок сосудистых протезов из полигидроксибутирата-ко-валерата (PHBV), поликапролактона и проангиогенных факторов уже спустя 1,5 мес. после их имплантации в сонные артерии овец, с максимальной выраженностью через 6 мес. после процедуры [20]. При всем удовлетворительном ремоделировании стенки аневризматически расширенных протезов процент их проходимости через 18 мес. после имплантации снизился до 50,0% [20]. Отсутствие ламинарного кровотока, завихрения и застой крови в отдельных участках аневризматически измененных сосудистых протезов приводят к повреждению тромбоцитов и активации факторов свертывания крови. Следовательно, нарушение гемодинамики в сочетании с контактом крови с чужеродным материалом повышает риск тромбоза аневризматически расширенных сосудистых протезов, на что и указали авторами [20].

Схожие проблемы были описаны T. Fukunishi и соавт. и Yu. Matsuzaki и соавт. [64, 73]. Аневризматическое расширение стенки двуслойных биодеградируемых сосудистых протезов, выполненных из поликапролактона (внешний слой) и сополимера поли (l-лактид-со-э-капролактона) (внутренний слой), наблюдалось уже через 4 нед. Спустя 6 мес. после имплантации диаметр сосудистых протезов увеличился почти в 4 раза [64].

Важно отметить, что все вышеперечисленные команды не получали аневризматического расширения стенок аналогичных прототипов сосудистых протезов в предшествующих долгосрочных преклинических испытаниях на мелкой животной модели (мыши и крысы), что подтверждает более высокую активность клеток моноцитарно-макрофагального звена именно у овец и значимо отличает в этом отношении овец от других мелких и крупных лабораторных животных [25, 73, 74]. Соответственно, риск преждевременной резорбции стенок биодеградируемых сосудистых протезов эффективнее изучать на модели овцы.

Полноценность ремоделирования стенки биодеградируемых сосудистых протезов в значительной степени определяется структурой поверхности протезов и характером пористости. Ряд авторов сообщают о влиянии размера пор на скорость формирования новообразованной сосудистой ткани на базе рассасывающегося полимерного трубчатого каркаса биодеградируемого сосудистого протеза [75]. Выявлены определенные закономерности ремоделирования биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с разной пористостью стенки, имплантированных в сонные артерии овец, указывающие на то, что сосудистые протезы с порами 10 мкм имели самую высокую плотность клеток в толще своей стенки, а сосудистые протезы с диаметром пор 4 мкм оказались устойчивыми к аневризмообразованию и сохранили первоначальный диаметр спустя 12 мес. после имплантации [76].

Дистрофическая кальцификация значительно ухудшает долгосрочную жизнеспособность протезных биоматериалов [77]. Повышенный метаболизм кальция у овец предопределяет кальцификацию имплантированных тканей и, следовательно, является важным параметром при оценке эффективности трансплантата [37]. При этом, по мнению большинства авторов, биодеградируемые сосудистые протезы гораздо меньше подвержены кальцификации в сравнении с их синтетическими аналогами при тестировании на модели овцы [20, 64, 77].

Таким образом, модель овцы позволяет отследить дополнительные риски несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра в виде высокого процента тромбоза и раннего формирования аневризм за счет более быстрой резорбции стенки биодеградируемых каркасов протезов.

Модель примата

Опыты на обезьянах составляют примерно 1% всех исследований на животных. Однако именно этот процент работ позволил совершить ряд крупных открытий, спасти жизнь, сохранить здоровье миллионам людей и открыть перспективу успешной профилактики и лечения многих заболеваний [78]. Эволюционное родство обезьян с человеком, объединенных отрядом приматов, и анатомо-физиологическое сходство позволяют переносить результаты экспериментов непосредственно или с минимальной коррекцией на людей и рассматривать полученные данные как наиболее точное отражение закономерностей, происходящих в человеческом организме. Неслучайно обезьян стали называть лабораторными двойниками человека [78]. Приматы демонстрируют значительное сходство с человеком в физиологии сердечно-сосудистой системы и механизмов тромбообразования, а также высокую предрасположенность к развитию атеросклероза [78–80]. Показатели крови и реактивность у человека и приматов также очень схожи [81]. У приматов могут развиться атеросклеротические поражения после употребления в пищу продуктов с высоким содержанием холестерина и жиров [37].

Кроме того, приматы имеют схожие с людьми механизмы гемостаза. Отличающиеся от человека приматы, например бабуины, обладают рядом преимуществ, таких как большая доступность клеточных маркеров, неинвазивных технологий визуализации, методов оценки тромбоза и ограниченная фиброзная инкапсуляции, по сравнению с другими моделями крупных животных. Таким образом, эксперименты на приматах значительно сложнее и дороже, чем опыты на классических лабораторных животных – мышах, крысах, кроликах, морских свинках. При этом по уровню информативности им нет альтернативы [37, 78].

Тем не менее дискуссии о допустимости проведения экспериментов на приматах продолжаются до сих пор. Многие журналы принимают к печати публикации лишь с заключением комиссий по биоэтике, регламентирующим вопросы содержания и использования приматов в эксперименте. Исследование гемосовместимости *in vivo* и функциональных свойств медицинских изделий на приматах запрещено законом ЕС (86/609/EEC) и отдельными государственными законами. Возможно, этим и обусловлено крайне немногочисленное количество новых публикаций преклинических испытаний на модели приматов, которые на сегодняшний день проводятся преимущественно в США и России для тестирования медицинских изделий и лекарственных препаратов.

В исследовании S.L. Dahl с соавт. на модели приматов был протестирован первый биодеградируемый сосудистый протез малого диаметр, изготовленный из полигликолевой кислоты и заселенный аллогенными гладкомышечными клетками сосудов человека, которые культивировались на поверхности протеза в течение 7–10 нед. в условиях *in vitro* для обеспечения существенного ремоделирования матрикса и выработки коллагена. Далее выполнена децеллюляризация протеза с целью сведения к минимуму его тромбогенности, иммуногенности и обеспечения возможности длительного хранения. Децеллюляризованные сосудистые протезы диаметром 6 мм были имплантированы в модель артериовенозного шунтирования у бабуина, где они сохраняли проходимость и прочность в течение 6 мес. После того как трансплантаты были удалены и исследованы гистологически, на них не было обнаружено признаков фиброза, кальцификации или гиперплазии неоинтимы [82]. Возможность хранения подобных протезов в течение нескольких месяцев и более означает, что их можно подготовить заранее и транспортировать по мере необходимости, что делает их легкодоступными трансплантатами для человека.

Пример успешного тестирования биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, обладающих проангиогенной активностью, на модели павианов, продемонстрирован командой НИИ КПССЗ (Россия) [83]. Сосудистые протезы были изготовлены методом эмульсионного электроспиннинга из полимерной композиции поликапролактона и полиуретана с комплексом проангиогенных факторов и атромбогенным лекарственным покрытием. Протезы диаметром 3,0–3,5 мм и длиной 4,5 см были имплантированы в бедренные артерии возрастных самцов павианов. Итоговая проходимость сосудистых протезов спустя 6 мес. после имплантации составила 83,3%. Эксплантированные протезы визуально напоминали нативную сосудистую ткань, анастомозы были идентифицированы только по наличию швов. Пристеночных тромбов, аневризмообразования или сужения просвета проходимых протезов не выявлено. При морфологическом исследовании эксплантированных образцов протезов отмечена сохранность каркаса изделия. Ремоделирование стенки протеза привело к формированию неоинтимы толщиной 192,9 (138,4; 258,1) мкм, неоадвентиции толщиной 233,2 (188,1; 510,4) мкм и сплошного эндотелиального монослоя на всем протяжении протезов со стороны просвета. Признаки воспаления и кальцификации отсутствовали [83]. Успех данных преклинических испытаний с использованием приматов продемонстрировал, что готовые бесклеточные биодеградируемые сосудистые протезы могут быть приемлемой альтернативой синтетическим сосудистым протезам и обладают высоким потенциалом клинической эффективности.

Тем не менее в метаанализе доклинических исследований тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра (менее 6 мм) на крупных лабораторных животных (собака, овца, коза, свинья, нечеловеческий примат) показано, что проходимость тканеинженерных сосудистых протезов повышается в соответствии с увеличением их диаметра и составляет 63,5, 89 и 100% для протезов диаметром 3, 4 и 5 мм, соответственно [84]. При этом 90% изделий были протестированы в артериальном русле, в то время как только 9 и 1% – в условиях артериовенозного и венозного шунтирования. Длина таких протезов должна превышать диаметр в 10 раз, чтобы избежать ложноположительной проходимости [61]. Выявлено, что на проходимость в значительной степени оказывали влияние качество децеллюляризации, длина и диаметр тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра, модификация поверхности и предварительная обработка, тогда как типы каркасов были менее важны. При этом антитромботическая модификация поверхности сосудистых протезов оказывала незамедлительное положительное влияние на проходимость протезов, тогда как эффективность послеоперационной антитромбоцитарной терапии не оказывала какого-либо существенного влияния на проходимость [84, 85].

Заключение

Полнота определения рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, подвергаемых преклиническим испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных исследований. В силу значимых эволюционных отличий от человека (обмен веществ, активность клеток ретикуло-гистиоцитарной системы), невозможности испытаний длинных протезов и склонности к спонтанной эндотелизации модель мелких лабораторных животных (мыши и крысы) не эффективна в выявлении рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов, однако может применяться в пилотных исследованиях и оценке риска кальцификации сосудистых протезов.

Из-за высокой тромбогенности модели овцы результаты долгосрочных преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на данной животной модели редко завершаются 100,0% проходимостью, что требует повтора исследований на другой крупной животной модели. Однако только на модели овцы выявлен факт ускоренной биодеградации полимеров, приводящий к аневризмообразованию стенок сосудистых протезов, что заставляет более тщательно подходить к выбору полимеров для изготовления

биодеградируемых сосудистых протезов либо своевременно задумываться о формировании антианевризматической защиты таких протезов. Несмотря на агрессивность модели овцы в отношении кальцификации низкая подверженность кальцификации биодеградируемых сосудистых протезов в сравнении с массивной кальцификацией синтетических сосудистых протезов является демонстрацией высокой биосовместимости и сохранности ремоделирования биодеградируемых сосудистых протезов.

Модель приматов – редко используемая, но максимально приближенная к человеку. Сравнительный анализ результатов преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов подтвердил меньшую агрессивность приматов в отношении тромбо- и аневризмообразования на овечьей модели. Успех преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов на приматах постулирует высокий потенциал их клинической эффективности у человека.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. №1144-р).

Информация об авторах

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующий лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Ханова Марьям Юрисовна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Author Information Form

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Senokosova Evgenia A., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Khanova Maryam Yu., PhD, Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Вклад авторов в статью

АЛВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ALV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SEA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ХМЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KMYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

МАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MAV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kitsuka T., Hama R., Ulziibayar A., Matsuzaki Y., Kelly J., Shinoka T. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. Biomedicines. 2022;10(1439). doi:10.3390/biomedicines10061439.

2. Nelson R.A., Rhee E.K., Alaeddine M., Nikkhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. Current Stem Cell Reports. 2022;8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

3. Blakemore A.H., Voorhees A.B., Jr. The Use of Tubes Constructed from Vinyon n Cloth in Bridging Arterial Defects - Experimental and Clinical. Ann. Surg. 1954;140(3): 324-334. doi: 10.1097/00000658-195409000-00008.

4. Naegeli K.M., Kural M.H., Li Yu., Wang J., Hugentobler E.A., Niklason L.E. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. Circulation Research. 2022;131:109-126. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319984.

5. Tan W., Boodagh P., Selvakumar P.P., Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: A 3D view of current graft innovations. Front. Bioeng. Biotechnol. 2023;10:1097334. doi:10.3389/fbioe.2022.1097334.

6. Matsuzaki Y., John K., Shoji T., Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. Appl. Sci. 2019;9(7):1274. doi:10.3390/app9071274.

7. Durán-Rey D., Crisóstomo, V., Sánchez-Margallo, J.A., Sánchez-Margallo, F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:771400. doi:10.3389/fbioe.2021.771400.

8. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Velikanova E., Matveeva V., Glushkova T., Mironov A., Krivkina E., Shabaev A., Senokosova E., Barbarash L. bFGF and SDF-1α Improve In Vivo Performance of VEGF-Incorporating Small-Diameter Vascular Grafts. Pharmaceuticals (Basel). 2021;4(4):302. doi:10.3390/ph14040302.

9. Melchiorri A.J., Hibino N., Best C.A., Yi T., Lee Y.U., Kraynak C.A., Kimerer L.K., Krieger A., Kim P., Breuer C.K., Fisher, J.P. 3D-Printed Biodegradable Polymeric Vascular Grafts. Adv Healthc Mater. 2016;5(3):319-325. doi:10.1002/adhm.201500725.

10. Almasi-Jaf A., Shamloo A., Shaygani H., Seifi S. Fabrication of heparinized bi-layered vascular graft with PCL/PU/gelatin co-electrospun and chitosan/silk fibroin/gelatin freeze-dried hydrogel for improved endothelialization and enhanced mechanical properties. Int J Biol Macromol. 2023;253(2):126807. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126807.

11. Malektaj H., Nour S., Imani R., Siadati M.H. Angiogenesis induction as a key step in cardiac tissue Regeneration: From angiogenic agents to biomaterials. International Journal of Pharmaceutics 2023;643:123233. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123233.

12. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. Bioengineering 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

13. Robotti F., Franco D., Bänninger L., Wyler J., Starck C.T., Falk V., Poulikakos D., Ferrari A. The influence of surface microstructure on endothelialization under supraphysiological wall shear stress Biomaterials. 2014;35:8479e8486. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.06.046.

14. Cai Q., Liao W., Xue F., Wang X., Zhou W., Li Y., Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. Bioactive Materials. 2021;6:2557-2568. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.12.021.

15. Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Кривкина Е.О., Глушкова Т.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Антонова Л.В. Формирование монослоя эндотелиальных клеток на поверхности сосудистого протеза малого диаметра в условиях потока. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(3):101-114. doi:10.15825/1995-1191-2021-3-101-114. (M.Yu. Khanova, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, E.O. Krivkina, T.V. Glushkova, V.V. Sevostianova, A.G. Kutikhin, L.V. Antonova. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. Russian journal of transplantology and artificial organs. 2021;13(3):83-94. doi:10.15825/1995-1191-2021-3-101-114.

16. Kojima T., Nakamura T., Saito J., Hidaka Yu., Akimoto T., Inoue H., Chick C.N., Usuki T., Kaneko M., Miyagi E., Ishikawa Y., Yokoyama U. Hydrostatic pressure under hypoxia facilitates fabrication of tissue-engineered vascular grafts derived from human vascular smooth muscle cells in vitro. Acta Biomaterialia. 2023;171:209-222. doi:10.1016/j.actbio.2023.09.041.

17. Stowell C.E.T., Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. Biomaterials. 2018;173:71-86. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.05.006.

18. Tang Y., Yin L., Gao S., Long X., Du Z., Zhou Y., Zhao S., Cao Y., Pan S. A small-diameter vascular graft immobilized peptides for capturing endothelial colony-forming cells. Front. Bioeng. Biotechnol. 2023;11:1154986. doi:10.3389/fbioe.2023.1154986.

19. Zulkifli M.Z.A., Nordin D., Shaari N., Kamarudin S.K. Overview of Electrospinning for Tissue Engineering Applications. Polymers. 2023;15:2418. doi:10.3390/polym15112418.

20. Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., Khanova M.Y., Sergeeva T.Y., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Kutikhin A.G., Mukhamadiyarov R.A., Deeva N.S., Akentieva T.N., Sinitsky M.Yu., Velikanova E.A., Barbarash L.S. Tissue-Engineered Carotid Artery Interposition Grafts Demonstrate High Primary Patency and Promote Vascular Tissue Regeneration in the Ovine Model. Polymers. 2021;13:2637. doi:10.3390/polym13162637.

21. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8540. doi: 10.3390/ijms24108540.

22. Kim J.Y., Kim J.I., Park C.H., Kim C.S. Design of a modified electrospinning for the in-situ fabrication of 3D cotton-like collagen fiber bundle mimetic scaffold. Materials Letters. 2019;236:521-525. doi:10.1016/j.matlet.2018.10.087.

23. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. Biomolecules. 2023;13:1389. doi:10.3390/biom13091389.

24. Xie X., Wu Q. Liu Y., Chen C., Chen Z., Xie C., Song M., Jiang Z., Qi X., Liu S., Tang Z., Wu Z. Vascular endothelial growth factor attenuates neointimal hyperplasia of decellularized smalldiameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022;10:1066266. doi: 10.3389/fbioe.2022.1066266.

25. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):25-36. (In Russ.). doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 г. N 4н г. Москва «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» Регистрационный N 24852. Зарегистрирован в Минюсте РФ 9 июля 2012 г. Дата подписания: 06.06.2012. Опубликован: 23.10.2012. Вступает в силу: 04.11.2012.

27. Rashid S.T., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: a review. Biomaterials. 2004;25(9):1627-1637. doi:10.1016/s0142-9612(03)00522-2.

28. Das A., Smith R.J., Andreadis S.T. Harnessing the potential of monocytes/macrophages to regenerate tissue-engineered vascular grafts. Cardiovasc Res. 2024;120(8):839-854. doi:10.1093/cvr/cvae106.

29. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue-engineering. Curr. Opin. Biotechnol. 2013;24(5):916-25. doi:10.1016/j.copbio.2013.05.005.

30. Roh J.D., Nelson G.N., Brennan M.P., Mirensky T.L., Yi T., Hazlett T.F., Tellides G., Sinusas A.J., Pober J.S., Saltzman W.M., Kyriakides T.R., Breuer C.K. Small-diameter biodegradable scaffolds for functional vascular tissue engineering in the mouse model. Biomaterials. 2008;29(10):1454-63. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.11.041.

31. Mirensky T.L., Nelson G.N., Brennan M.P., Roh J.D., Hibino N., Yi T., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered arterial grafts: long-term results after implantation in a small animal model. J Pediatr Surg. 2009;44(6):1127-1133. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.035.

32. Mirensky T.L., Hibino N., Sawh-Martinez R.F., Yi T., Villalona G., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts: does cell seeding matter? J. Pediatr. Surg. 2010;45(6):1299-305. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.102.

33. Stahl A., Hao D., Barrera J., Henn D., Lin S., Moeinzadeh S., Kim S., Maloney W., Gurtner G., Wang A., Yang Yu.P. A bioactive compliant vascular graft modulates macrophage polarization and maintains patency with robust vascular remodeling. Bioactive Materials. 2023;19:167-178. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.04.004.

34. Garg K., Pullen N.A., Oskeritzian C.A., Ryan J.J., Bowlin G.L. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds. Biomaterials. 2013;34(18):4439-4451. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.02.065.

35. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. FASEB J. 2011;5(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.

36. Tara S., Kurobe H., Rocco K.A., Maxfield M.W., Best C.A., Yi T., Naito Y., Breuer C.K., Shinoka T. Well-organized neointima of large-pore poly(L-lactic acid) vascular graft coated with poly(L-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(L-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model. Atherosclerosis. 2014;237(2):684-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.030.

37. Bergmeister H., Podesser B.K. Preclinical In Vivo Assessment of Tissue Engineered Vascular Grafts and Selection of Appropriate Animal Models. In: Walpoth, B.H., Bergmeister, H., Bowlin, G.L., Kong, D., Rotmans, J.I., Zilla, P. (eds) Tissue-Engineered Vascular Grafts. Reference Series in Biomedical Engineering. 2020; 63-93. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-05336-9_5.

38. Zhu M., Wu Y., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wu P., Zhang J., Fan G., Wang L., Liu J., H. Wang, Kong D. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. Biomaterials. 2018;183:306-318. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.

39. Wu P., Wang L., Li W., Zhang Yu., Wu Yi., Zhi D., Wang H., Wang L., Kong D., Zhu M. Construction of vascular graft with circumferentially oriented microchannels for improving artery regeneration. Biomaterials. 2020;242:119922. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.119922.

40. Navarro R.S., Jiang L., Ouyang Ya., Luo J., Liu Z., Yang Yi., Qiu P., Kuroda K., Chen Y.E., Ma P.X., Yang B. Biomimetic tubular scaffold with heparin conjugation for rapid degradation in in situ regeneration of a small diameter neoartery. Biomaterials. 2021; 274:120874. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.120874.

41. Kim S-E, Jeong S-I, Shim K-M, Jang K, Park J-S, Lim Y-M, Kang S-S. In Vivo Evaluation of Gamma-Irradiated and Heparin-Immobilized Small-Diameter Polycaprolactone Vascular Grafts with VEGF in Aged Rats. Polymers. 2022;14(6):1265. doi:10.3390/polym14061265.

42. Xiao Y., Cai Z., Xing Y., Fang Z., Ye L., Geng X., Zhang A.Y., Gu Y., Feng Z.G. Fabrication of small-diameter in situ tissue engineered vascular grafts with core/shell fibrous structure and a one-year evaluation via rat abdominal vessel replacement model. Biomater Adv. 2024;165:214018. doi:10.1016/j.bioadv.2024.214018.

43. Obiweluozor F.O., Kayumov M., Kwak Y., Cho H.J., Park C.H., Park J.K., Jeong Y.J., Lee D.W., Kim D.W., Jeong I.S. Rapid remodeling observed at mid-term in-vivo study of a smart reinforced acellular vascular graft implanted on a rat model. J Biol Eng. 2023;17(1):1. doi:10.1186/s13036-022-00313-9.

44. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Kuznetsova E.V., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Filatova N.A., Vaver A.A., Zhuravleva I.Y. Remote Outcomes with Poly-ε-Caprolactone Aortic Grafts in Rats. Polymers (Basel). 2023;15(21):4304. doi:10.3390/polym15214304.

45. Fahad M.A.A., Lee H.Y., Park S., Choi M., Shanto P.C., Park M., Bae S.H., Lee B.T. Small-diameter vascular graft composing of core-shell structured micro-nanofibers loaded with heparin and VEGF for endothelialization and prevention of neointimal hyperplasia. Biomaterials. 2024;306:122507. doi:10.1016/j.biomaterials.2024.122507.

46. Bonito V., Koch S.E., Krebber M.M., Carvajal-Berrio D.A., Marzi J., Duijvelshoff R., Lurier E.B., Buscone S., Dekker S., de Jong S.M.J., Mes T., Vaessen K.R.D., Brauchle E.M., Bosman A.W., Schenke-Layland K., Verhaar M.C., Dankers P.Y.W., Smits A.I.P.M., Bouten C.V.C. Distinct Effects of Heparin and Interleukin-4 Functionalization on Macrophage Polarization and In Situ Arterial Tissue Regeneration Using Resorbable Supramolecular Vascular Grafts in Rats. Adv Healthc Mater. 2021;10(21):e2101103. doi:10.1002/adhm.202101103.

47. Yan H., Cheng Q., Si J., Wang S., Wan Y., Kong X., Wang T., Zheng W., Rafique M., Li X., He J., Midgley A.C., Zhu Y., Wang K., Kong D. Functionalization of in vivo tissue-engineered living biotubes enhance patency and endothelization without the requirement of systemic anticoagulant administration. Bioact Mater. 2023;26:292-305. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.03.003.

48. Ding X., Zhang W., Xu P., Feng W., Tang X., Yang X., Wang L., Li L., Huang Y., Ji J., Chen D., Liu H., Fan Y. The

Regulatory Effect of Braided Silk Fiber Skeletons with Differential Porosities on In Vivo Vascular Tissue Regeneration and Long-Term Patency. Research (Wash D C). 2022;2022:9825237. doi:10.34133/2022/9825237.

49. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Karpova E.V., Ivanov I.A., Filatova N.A., Zhuravleva I.Y. In Vivo Evaluation of PCL Vascular Grafts Implanted in Rat Abdominal Aorta. Polymers 2022;14:3313. doi:10.3390/polym14163313.

50. Horakova J., Blassova T., Tonar Z., McCarthy C., Strnadova K., Lukas D., Mikes P., Bowen P., Guillory R.2nd, Frost M., Goldman J. An Assessment of Blood Vessel Remodeling of Nanofibrous Poly(ε-Caprolactone) Vascular Grafts in a Rat Animal Model. J Funct Biomater. 2023;14(2):88. doi:10.3390/jfb14020088.

51. Zhao L., Li X, Yang L., Sun L., Mu S., Zong H., Li Q., Wang F., Song S., Yang C., Zhao C., Chen H., Zhang R., Wang S., Dong Y., Zhang Q. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts in vivo. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;118:111441. doi:10.1016/j.msec.2020.111441.

52. Enayati M., Schneider K.H., Almeria C., Grasl C., Kaun C., Messner B., Rohringer S., Walter I., Wojta J., Budinsky L., Walpoth B.H., Schima H., Kager G., Hallström S., Podesser B.K., Bergmeister H. S-nitroso human serum albumin as a nitric oxide donor in drug-eluting vascular grafts: Biofunctionality and preclinical evaluation. Acta Biomater. 2021;134:276-288. doi:10.1016/j.actbio.2021.07.048.

53. Xing Y., Gu Y., Guo L., Guo J., Xu Z., Xiao Y., Fang Z., Wang C., Feng Z.G., Wang Z. Gelatin coating promotes in situ endothelialization of electrospun polycaprolactone vascular grafts. J Biomater Sci Polym Ed. 2021;32(9):1161-1181. doi:10.1080/09205063.2021.1909413.

54. Yang S., Zheng X., Qian M., Wang H., Wang F., Wei Y., Midgley A.C., He J., Tian H., Zhao Q. Nitrate-Functionalized poly(ε-Caprolactone) Small-Diameter Vascular Grafts Enhance Vascular Regeneration via Sustained Release of Nitric Oxide. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:770121. doi:10.3389/fbioe.2021.770121.

55. Tanaka T., Ibe Y., Jono T., Tanaka R., Naito A., Asakura T. Characterization of a Water-Dispersed Biodegradable Polyurethane-Silk Composite Sponge Using 13C Solid-State Nuclear Magnetic Resonance as Coating Material for Silk Vascular Grafts with Small Diameters. Molecules. 2021;26(15):4649. doi:10.3390/molecules26154649.

56. Hao D., Fan Y., Xiao W., Liu R., Pivetti C., Walimbe T., Guo F., Zhang X., Farmer D.L., Wang F., Panitch A., Lam K.S., Wang A. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. Acta Biomaterialia. 2020;108:178-193. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.005.

57. Brown T.K., Alharbi S., Ho K.J., Jiang B. Prosthetic vascular grafts engineered to combat calcification: Progress and future directions. Biotechnol Bioeng. 2023;120(4):953-969. doi:10.1002/bit.28316.

58. Li S., Sengupta D., Chien S. Vascular tissue engineering: from in vitro to in situ. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2014;6(1):61-76.

59. Sologashvili T., Saat S.A., Tille J.C., De Valence S., Mugnai D., Giliberto J.P., Dillon J., Yakub A., Dimon Z., Gurny R., Walpoth B.H., Moeller M. Effect of implantation site on outcome of tissue-engineered vascular grafts. Eur J Pharm Biopharm. 2019;139:272-278. doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.012.

60. Liu,R.H., Ong C.S., Fukunishi T., Ong K., Hibino, N. Review of vascular graft studies in large animal models. Tissue Eng. Part B Rev. 2018;24:133-143. doi:10.1089/ten.TEB.2017.0350.

61. Thomas L.V., Lekshmi V., Nair P.D. Tissue engineered vascular grafts-preclinical aspects. Int. J. Cardiol. 2013;167:1091-1100. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.069.

62. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T-H., Baker P.B. Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer Ch.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. Nat. Commun. 2024;15:2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

63. Koch S.E., de Kort B.J., Holshuijsen N., Brouwer H.F.M., van der Valk D.C., Dankers P.Y.W., van Luijk J.A.K.R., Hooijmans C.R., de Vries R.B.M., Bouten C.V.C., Smits A.I.P.M. Animal studies for the evaluation of in situ tissue-engineered vascular grafts - a systematic review, evidence map, and meta-analysis. NPJ Regen Med. 2022;7(1):17. doi:10.1038/s41536-022-00211-0.

64. Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. Ann Thorac Surg. 2021;111(4):1234-1241. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.112.

65. Kazemzadeh G., Kazemi Mehrjerdi H., Rajabioun M., Alamdaran S.A., Mohebbi-Kalhori D., Jirofti N., Abolbashari S., Taheri R. Function Assessment of a Fabricated Artificial Vascular Graft in Sheep Carotid Artery. J Adv Med Biomed Res 2023;31(148):449-456. doi:10.30699/jambs.31.148.449.

66. Marzi J., Munnig Schmidt E.C., Brauchle E.M., Wissing T.B., Bauer H., Serrero A., Söntjens S.H.M., Bosman A.W., Cox M.A.J., Smits A.I.P.M., Schenke-Layland K. Marker-Independent Monitoring of in vitro and in vivo Degradation of Supramolecular Polymers Applied in Cardiovascular in situ Tissue Engineering. Front Cardiovasc Med. 2022;9:885873. doi:10.3389/fcvm.2022.885873.

67. Stowell C.E.T., Li X., Matsunaga M.H., Cockreham C.B., Kelly K.M., Cheetham J., Tzeng E., Wang Y. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. J Tissue Eng Regen Med. 2020;14(11):1673-1684. doi:10.1002/term.3128.

68. Riboldi S.A., Tozzi M., Bagardi M., Ravasio G., Cigalino G., Crippa L., Piccolo S., Nahal A., Spandri M., Catto V., Tironi M., Greco F.G., Remuzzi A., Acocella F. A Novel Hybrid Silk Fibroin/Polyurethane Arteriovenous Graft for Hemodialysis: Proof-of-Concept Animal Study in an Ovine Model. Adv Healthc Mater. 2020;9(20):e2000794. doi:10.1002/adhm.202000794.

69. Besseling P.J., Szymczyk W., Teraa M., Toorop R.J., Wu D.J., Driessen R.C.H., Lichauco A.M., Janssen H.M., van de Kaa M., den Ouden K., de Bree P.M., Fledderus J.O., Bouten C.V.C., de Borst G.J., Dankers P.Y.W., Verhaar M.C. Off-the-Shelf Synthetic Biodegradable Grafts Transform In Situ into a Living Arteriovenous Fistula in a Large Animal Model. Adv Healthc Mater. 2024;13(17):e2303888. doi:10.1002/adhm.202303888.

70. Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Yu., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Comparative analysis of the hemostasiological profile in sheep and patients with cardiovascular pathology as the basis for predicting thrombotic risks during preclinical tests of vascular prostheses. Sovremennye tehnologii v medicine. 2021;13(1):52-58. doi:10.17691/stm2021.13.1.06.

71. Cummings I., George S., Kelm J., Schmidt D., Emmert M.Y., Weber B., Zund G., Hoerstrup S.P. Tissue-engineered vascular graft remodeling in a growing lamb model: expression of matrix metalloproteinases. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:167-172. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.077.

72. Hoerstrup S.P., Cummings Mrcs I., Lachat M., Schoen F.J., Jenni R., Leschka S., Neuenschwander S., Schmidt D., Mol A., Gunter C., Gössi M., Genoni M., Zund G. Functional growth in tissue-engineered living, vascular grafts: follow-up at 100 weeks in a large animal model. Circulation. 2006;114(1 Suppl):I159-66. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.105.001172.

73. Fukunishi T., Best C.A., Sugiura T., Shoji T., Yi T., Udelsman B., Ohst D., Ong C.S., Zhang H., Shinoka T., Breuer C.K., Johnson J., Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. PLoS One. 2016;11(7):e0158555. doi:10.1371/journal.pone.0158555.

74. Sugiura T., Tara S., Nakayama H., Kurobe H., Yi T., Lee Y.U., Lee A.Y., Breuer C.K., Shinoka T. Novel Bioresorbable Vascular Graft With Sponge-Type Scaffold as a Small-Diameter

Arterial Graft. Ann Thorac Surg. 2016;102(3):720-727. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.110.

75. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. Bioengineering. 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

76. Matsuzaki Y., Iwaki R., Reinhardt J.W., Chang Y.C., Miyamoto S., Kelly J., Zbinden J., Blum K., Mirhaidari G., Ulziibayar A., Shoji T., Breuer C.K., Shinoka T. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. Acta Biomater. 2020;115:176-184. doi:10.1016/j.actbio.2020.08.011.

77. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T.H., Baker P.B., Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. Nat Commun. 2024;15(1):2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

78. Лапин Б.А., Данилова И.Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян. Вестник Российской академии наук. 2020;90(1):40-46. doi:10.31857/S0869587320010077.

79. Taylor C.B., Cox G.E., Manalo-estrella P., Southworth J., Patton D.E., Cathcart C. Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. Arch Pathol. 1962;74:16-34.

80. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. et al. Atherosclerosis in new world monkeys. Primates Med. 1976;9:90-144.

81. Didisheim R., Dewanjee M.K., Kaye M.P., Frisk C.S., Fass D.N., Wahner H.W., Tirrell M.V., Zollman P.E. Nonpredict ability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1984b;30:370-376.

82. Dahl S.L., Kypson A.P., Lawson J.H., Blum J.L., Strader J.T., Li Y., Manson R.J., Tente W.E., DiBernardo L., Hensley M.T., Carter R., Williams T.P., Prichard H.L., Dey M.S., Begelman K.G., Niklason L.E. Readily available tissue-engineered vascular grafts. Sci Transl Med. 2011;3(68):68ra9. doi:10.1126/scitranslmed.3001426.

83. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4):90-103. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103.

84. Skovrind I., Harvald E. B., Belling H. Ju., Jørgensen Ch. D., Lindholt J. S., Andersen D. C. Concise Review: Patency of Small-Diameter Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Meta-Analysis of Preclinical Trials. Stem Cells Transl Med. 2019;8(7):671-680. doi:10.1002/sctm.18-0287.

85. Fang S., Ellman D.G., Andersen D.C. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their In Vivo Evaluation in Large Animals and Humans. Cells. 2021;10(3):713. doi:10.3390/cells10030713.

REFERENCES

1. Kitsuka T., Hama R., Ulziibayar A., Matsuzaki Y., Kelly J., Shinoka T. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. Biomedicines. 2022;10(1439). doi:10.3390/biomedicines10061439.

2. Nelson R.A., Rhee E.K., Alaeddine M., Nikkhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. Current Stem Cell Reports. 2022;8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

3. Blakemore A.H., Voorhees A.B., Jr. The Use of Tubes Constructed from Vinyon n Cloth in Bridging Arterial Defects - Experimental and Clinical. Ann. Surg. 1954;140(3): 324-334. doi: 10.1097/00000658-195409000-00008.

4. Naegeli K.M., Kural M.H., Li Yu., Wang J., Hugentobler E.A., Niklason L.E. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. Circulation Research. 2022;131:109-126. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319984.

5. Tan W., Boodagh P., Selvakumar P.P., Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: A 3D view of current graft innovations. Front. Bioeng. Biotechnol. 2023;10:1097334. doi:10.3389/fbioe.2022.1097334.

6. Matsuzaki Y., John K., Shoji T., Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. Appl. Sci. 2019;9(7):1274. doi:10.3390/app9071274.

7. Durán-Rey D., Crisóstomo, V., Sánchez-Margallo, J.A., Sánchez-Margallo, F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:771400. doi:10.3389/fbioe.2021.771400.

8. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Velikanova E., Matveeva V., Glushkova T., Mironov A., Krivkina E., Shabaev A., Senokosova E., Barbarash L. bFGF and SDF-1α Improve In Vivo Performance of VEGF-Incorporating Small-Diameter Vascular Grafts. Pharmaceuticals (Basel). 2021;4(4):302. doi:10.3390/ph14040302.

9. Melchiorri A.J., Hibino N., Best C.A., Yi T., Lee Y.U., Kraynak C.A., Kimerer L.K., Krieger A., Kim P., Breuer C.K., Fisher, J.P. 3D-Printed Biodegradable Polymeric Vascular Grafts. Adv Healthc Mater. 2016;5(3):319-325. doi:10.1002/adhm.201500725.

10. Almasi-Jaf A., Shamloo A., Shaygani H., Seifi S. Fabrication of heparinized bi-layered vascular graft with PCL/PU/gelatin co-electrospun and chitosan/silk fibroin/gelatin freeze-dried hydrogel for improved endothelialization and enhanced mechanical properties. Int J Biol Macromol. 2023;253(2):126807. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126807.

11. Malektaj H., Nour S., Imani R., Siadati M.H. Angiogenesis induction as a key step in cardiac tissue Regeneration: From angiogenic agents to biomaterials. International Journal of Pharmaceutics 2023;643:123233. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123233.

12. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. Bioengineering 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

13. Robotti F., Franco D., Bänninger L., Wyler J., Starck C.T., Falk V., Poulikakos D., Ferrari A. The influence of surface microstructure on endothelialization under supraphysiological wall shear stress Biomaterials. 2014;35:8479e8486. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.06.046.

14. Cai Q., Liao W., Xue F., Wang X., Zhou W., Li Y., Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. Bioactive Materials. 2021;6:2557-2568. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.12.021.

15. M.Yu. Khanova, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, E.O. Krivkina, T.V. Glushkova, V.V. Sevostianova, A.G. Kutikhin, L.V. Antonova. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. Russian journal of transplantology and artificial organs. 2021;13(3):83-94. doi:10.15825/1995-1191-2021-3-101-114.

16. Kojima T., Nakamura T., Saito J., Hidaka Yu., Akimoto T., Inoue H., Chick C.N., Usuki T., Kaneko M., Miyagi E., Ishikawa Y., Yokoyama U. Hydrostatic pressure under hypoxia facilitates fabrication of tissue-engineered vascular grafts derived from human vascular smooth muscle cells in vitro. Acta Biomaterialia. 2023;171:209-222. doi:10.1016/j.actbio.2023.09.041.

17. Stowell C.E.T., Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. Biomaterials. 2018;173:71-86. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.05.006.

18. Tang Y., Yin L., Gao S., Long X., Du Z., Zhou Y., Zhao S., Cao Y., Pan S. A small-diameter vascular graft immobilized peptides for capturing endothelial colony-forming cells. Front. Bioeng. Biotechnol. 2023;11:1154986. doi:10.3389/fbioe.2023.1154986.

19. Zulkifli M.Z.A., Nordin D., Shaari N., Kamarudin S.K. Overview of Electrospinning for Tissue Engineering Applications. Polymers. 2023;15:2418. doi:10.3390/polym15112418.

20. Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., Khanova M.Y., Sergeeva T.Y., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Kutikhin A.G., Mukhamadiyarov R.A., Deeva N.S., Akentieva T.N., Sinitsky M.Yu., Velikanova E.A., Barbarash L.S. Tissue-Engineered Carotid Artery Interposition Grafts Demonstrate High Primary Patency and Promote Vascular Tissue Regeneration in the Ovine Model. Polymers. 2021;13:2637. doi:10.3390/polym13162637.

21. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8540. doi: 10.3390/ijms24108540.

22. Kim J.Y., Kim J.I., Park C.H., Kim C.S. Design of a modified electrospinning for the in-situ fabrication of 3D cotton-like collagen fiber bundle mimetic scaffold. Materials Letters. 2019;236:521-525. doi:10.1016/j.matlet.2018.10.087.

23. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. Biomolecules. 2023;13:1389. doi:10.3390/biom13091389.

24. Xie X., Wu Q. Liu Y., Chen C., Chen Z., Xie C., Song M., Jiang Z., Qi X., Liu S., Tang Z., Wu Z. Vascular endothelial growth factor attenuates neointimal hyperplasia of decellularized smalldiameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022;10:1066266. doi: 10.3389/fbioe.2022.1066266.

25. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):25-36. (In Russ.). doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

26. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 4n dated June 6, 2012, Moscow "On Approval of the Nomenclature classification of medical devices" Registration No. 24852. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on July 9, 2012. Date of signing: 06.06.2012. Published: 23.10.2012. Comes into force: 04.11.2012.

27. Rashid S.T., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: a review. Biomaterials. 2004;25(9):1627-1637. doi:10.1016/s0142-9612(03)00522-2.

28. Das A., Smith R.J., Andreadis S.T. Harnessing the potential of monocytes/macrophages to regenerate tissue-engineered vascular grafts. Cardiovasc Res. 2024;120(8):839-854. doi:10.1093/cvr/cvae106.

29. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue-engineering. Curr. Opin. Biotechnol. 2013;24(5):916-25. doi:10.1016/j.copbio.2013.05.005.

30. Roh J.D., Nelson G.N., Brennan M.P., Mirensky T.L., Yi T., Hazlett T.F., Tellides G., Sinusas A.J., Pober J.S., Saltzman W.M., Kyriakides T.R., Breuer C.K. Small-diameter biodegradable scaffolds for functional vascular tissue engineering in the mouse model. Biomaterials. 2008;29(10):1454-63. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.11.041.

31. Mirensky T.L., Nelson G.N., Brennan M.P., Roh J.D., Hibino N., Yi T., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered arterial grafts: long-term results after implantation in a small animal model. J Pediatr Surg. 2009;44(6):1127-1133. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.035.

32. Mirensky T.L., Hibino N., Sawh-Martinez R.F., Yi T., Villalona G., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts: does cell seeding matter? J. Pediatr. Surg. 2010;45(6):1299-305. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.102.

33. Stahl A., Hao D., Barrera J., Henn D., Lin S., Moeinzadeh S., Kim S., Maloney W., Gurtner G., Wang A., Yang Yu.P. A bioactive compliant vascular graft modulates macrophage polarization and maintains patency with robust vascular remodeling. Bioactive Materials. 2023;19:167-178. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.04.004.

34. Garg K., Pullen N.A., Oskeritzian C.A., Ryan J.J., Bowlin G.L. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds. Biomaterials. 2013;34(18):4439-4451. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.02.065.

35. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. FASEB J. 2011;5(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.

36. Tara S., Kurobe H., Rocco K.A., Maxfield M.W., Best C.A., Yi T., Naito Y., Breuer C.K., Shinoka T. Well-organized neointima of large-pore poly(L-lactic acid) vascular graft coated with poly(L-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(L-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model. Atherosclerosis. 2014;237(2):684-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.030.

37. Bergmeister H., Podesser B.K. Preclinical In Vivo Assessment of Tissue Engineered Vascular Grafts and Selection of Appropriate Animal Models. In: Walpoth, B.H., Bergmeister, H., Bowlin, G.L., Kong, D., Rotmans, J.I., Zilla, P. (eds) Tissue-Engineered Vascular Grafts. Reference Series in Biomedical Engineering. 2020; 63-93. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-05336-9_5.

38. Zhu M., Wu Y., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wu P., Zhang J., Fan G., Wang L., Liu J., H. Wang, Kong D. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. Biomaterials. 2018;183:306-318. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.

39. Wu P., Wang L., Li W., Zhang Yu., Wu Yi., Zhi D., Wang H., Wang L., Kong D., Zhu M. Construction of vascular graft with circumferentially oriented microchannels for improving artery regeneration. Biomaterials. 2020;242:119922. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.119922.

40. Navarro R.S., Jiang L., Ouyang Ya., Luo J., Liu Z., Yang Yi., Qiu P., Kuroda K., Chen Y.E., Ma P.X., Yang B. Biomimetic tubular scaffold with heparin conjugation for rapid degradation in in situ regeneration of a small diameter neoartery. Biomaterials. 2021; 274:120874. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.120874.

41. Kim S-E, Jeong S-I, Shim K-M, Jang K, Park J-S, Lim Y-M, Kang S-S. In Vivo Evaluation of Gamma-Irradiated and Heparin-Immobilized Small-Diameter Polycaprolactone Vascular Grafts with VEGF in Aged Rats. Polymers. 2022;14(6):1265. doi:10.3390/polym14061265.

42. Xiao Y., Cai Z., Xing Y., Fang Z., Ye L., Geng X., Zhang A.Y., Gu Y., Feng Z.G. Fabrication of small-diameter in situ tissue engineered vascular grafts with core/shell fibrous structure and a one-year evaluation via rat abdominal vessel replacement model. Biomater Adv. 2024;165:214018. doi:10.1016/j.bioadv.2024.214018.

43. Obiweluozor F.O., Kayumov M., Kwak Y., Cho H.J., Park C.H., Park J.K., Jeong Y.J., Lee D.W., Kim D.W., Jeong I.S. Rapid remodeling observed at mid-term in-vivo study of a smart reinforced acellular vascular graft implanted on a rat model. J Biol Eng. 2023;17(1):1. doi:10.1186/s13036-022-00313-9.

44. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Kuznetsova E.V., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Filatova N.A., Vaver A.A., Zhuravleva I.Y. Remote Outcomes with Poly-ε-Caprolactone Aortic Grafts in Rats. Polymers (Basel).

2023;15(21):4304. doi:10.3390/polym15214304.

45. Fahad M.A.A., Lee H.Y., Park S., Choi M., Shanto P.C., Park M., Bae S.H., Lee B.T. Small-diameter vascular graft composing of core-shell structured micro-nanofibers loaded with heparin and VEGF for endothelialization and prevention of neointimal hyperplasia. Biomaterials. 2024;306:122507. doi:10.1016/j.biomaterials.2024.122507.

46. Bonito V., Koch S.E., Krebber M.M., Carvajal-Berrio D.A., Marzi J., Duijvelshoff R., Lurier E.B., Buscone S., Dekker S., de Jong S.M.J., Mes T., Vaessen K.R.D., Brauchle E.M., Bosman A.W., Schenke-Layland K., Verhaar M.C., Dankers P.Y.W., Smits A.I.P.M., Bouten C.V.C. Distinct Effects of Heparin and Interleukin-4 Functionalization on Macrophage Polarization and In Situ Arterial Tissue Regeneration Using Resorbable Supramolecular Vascular Grafts in Rats. Adv Healthc Mater. 2021;10(21):e2101103. doi:10.1002/adhm.202101103.

47. Yan H., Cheng Q., Si J., Wang S., Wan Y., Kong X., Wang T., Zheng W., Rafique M., Li X., He J., Midgley A.C., Zhu Y., Wang K., Kong D. Functionalization of in vivo tissue-engineered living biotubes enhance patency and endothelization without the requirement of systemic anticoagulant administration. Bioact Mater. 2023;26:292-305. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.03.003.

48. Ding X., Zhang W., Xu P., Feng W., Tang X., Yang X., Wang L., Li L., Huang Y., Ji J., Chen D., Liu H., Fan Y. The Regulatory Effect of Braided Silk Fiber Skeletons with Differential Porosities on In Vivo Vascular Tissue Regeneration and Long-Term Patency. Research (Wash D C). 2022;2022:9825237. doi:10.34133/2022/9825237.

49. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Karpova E.V., Ivanov I.A., Filatova N.A., Zhuravleva I.Y. In Vivo Evaluation of PCL Vascular Grafts Implanted in Rat Abdominal Aorta. Polymers 2022;14:3313. doi:10.3390/polym14163313.

50. Horakova J., Blassova T., Tonar Z., McCarthy C., Strnadova K., Lukas D., Mikes P., Bowen P., Guillory R.2nd, Frost M., Goldman J. An Assessment of Blood Vessel Remodeling of Nanofibrous Poly(ε-Caprolactone) Vascular Grafts in a Rat Animal Model. J Funct Biomater. 2023;14(2):88. doi:10.3390/jfb14020088.

51. Zhao L., Li X, Yang L., Sun L., Mu S., Zong H., Li Q., Wang F., Song S., Yang C., Zhao C., Chen H., Zhang R., Wang S., Dong Y., Zhang Q. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts in vivo. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;118:111441. doi:10.1016/j.msec.2020.111441.

52. Enayati M., Schneider K.H., Almeria C., Grasl C., Kaun C., Messner B., Rohringer S., Walter I., Wojta J., Budinsky L., Walpoth B.H., Schima H., Kager G., Hallström S., Podesser B.K., Bergmeister H. S-nitroso human serum albumin as a nitric oxide donor in drug-eluting vascular grafts: Biofunctionality and preclinical evaluation. Acta Biomater. 2021;134:276-288. doi:10.1016/j.actbio.2021.07.048.

53. Xing Y., Gu Y., Guo L., Guo J., Xu Z., Xiao Y., Fang Z., Wang C., Feng Z.G., Wang Z. Gelatin coating promotes in situ endothelialization of electrospun polycaprolactone vascular grafts. J Biomater Sci Polym Ed. 2021;32(9):1161-1181. doi:10.1080/09205063.2021.1909413.

54. Yang S., Zheng X., Qian M., Wang H., Wang F., Wei Y., Midgley A.C., He J., Tian H., Zhao Q. Nitrate-Functionalized poly(ε-Caprolactone) Small-Diameter Vascular Grafts Enhance Vascular Regeneration via Sustained Release of Nitric Oxide. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:770121. doi:10.3389/fbioe.2021.770121.

55. Tanaka T., Ibe Y., Jono T., Tanaka R., Naito A., Asakura T. Characterization of a Water-Dispersed Biodegradable Polyurethane-Silk Composite Sponge Using 13C Solid-State Nuclear Magnetic Resonance as Coating Material for Silk Vascular Grafts with Small Diameters. Molecules. 2021;26(15):4649. doi:10.3390/molecules26154649.

56. Hao D., Fan Y., Xiao W., Liu R., Pivetti C., Walimbe T., Guo F., Zhang X., Farmer D.L., Wang F., Panitch A., Lam K.S., Wang A. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. Acta Biomaterialia. 2020;108:178-193. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.005.

57. Brown T.K., Alharbi S., Ho K.J., Jiang B. Prosthetic vascular grafts engineered to combat calcification: Progress and future directions. Biotechnol Bioeng. 2023;120(4):953-969. doi:10.1002/bit.28316.

58. Li S., Sengupta D., Chien S. Vascular tissue engineering: from in vitro to in situ. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2014;6(1):61-76.

59. Sologashvili T., Saat S.A., Tille J.C., De Valence S., Mugnai D., Giliberto J.P., Dillon J., Yakub A., Dimon Z., Gurny R., Walpoth B.H., Moeller M. Effect of implantation site on outcome of tissue-engineered vascular grafts. Eur J Pharm Biopharm. 2019;139:272-278. doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.012.

60. Liu,R.H., Ong C.S., Fukunishi T., Ong K., Hibino, N. Review of vascular graft studies in large animal models. Tissue Eng. Part B Rev. 2018;24:133-143. doi:10.1089/ten.TEB.2017.0350.

61. Thomas L.V., Lekshmi V., Nair P.D. Tissue engineered vascular grafts-preclinical aspects. Int. J. Cardiol. 2013;167:1091-1100. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.069.

62. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T-H., Baker P.B. Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer Ch.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. Nat. Commun. 2024;15:2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

63. Koch S.E., de Kort B.J., Holshuijsen N., Brouwer H.F.M., van der Valk D.C., Dankers P.Y.W., van Luijk J.A.K.R., Hooijmans C.R., de Vries R.B.M., Bouten C.V.C., Smits A.I.P.M. Animal studies for the evaluation of in situ tissue-engineered vascular grafts - a systematic review, evidence map, and meta-analysis. NPJ Regen Med. 2022;7(1):17. doi:10.1038/s41536-022-00211-0.

64. Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. Ann Thorac Surg. 2021;111(4):1234-1241. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.112.

65. Kazemzadeh G., Kazemi Mehrjerdi H., Rajabioun M., Alamdaran S.A., Mohebbi-Kalhori D., Jirofti N., Abolbashari S., Taheri R. Function Assessment of a Fabricated Artificial Vascular Graft in Sheep Carotid Artery. J Adv Med Biomed Res 2023;31(148):449-456. doi:10.30699/jambs.31.148.449.

66. Marzi J., Munnig Schmidt E.C., Brauchle E.M., Wissing T.B., Bauer H., Serrero A., Söntjens S.H.M., Bosman A.W., Cox M.A.J., Smits A.I.P.M., Schenke-Layland K. Marker-Independent Monitoring of in vitro and in vivo Degradation of Supramolecular Polymers Applied in Cardiovascular in situ Tissue Engineering. Front Cardiovasc Med. 2022;9:885873. doi:10.3389/fcvm.2022.885873.

67. Stowell C.E.T., Li X., Matsunaga M.H., Cockreham C.B., Kelly K.M., Cheetham J., Tzeng E., Wang Y. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. J Tissue Eng Regen Med. 2020;14(11):1673-1684. doi:10.1002/term.3128.

68. Riboldi S.A., Tozzi M., Bagardi M., Ravasio G., Cigalino G., Crippa L., Piccolo S., Nahal A., Spandri M., Catto V., Tironi M., Greco F.G., Remuzzi A., Acocella F. A Novel Hybrid Silk Fibroin/Polyurethane Arteriovenous Graft for Hemodialysis: Proof-of-Concept Animal Study in an Ovine Model. Adv Healthc Mater. 2020;9(20):e2000794. doi:10.1002/adhm.202000794.

69. Besseling P.J., Szymczyk W., Teraa M., Toorop R.J., Wu D.J., Driessen R.C.H., Lichauco A.M., Janssen H.M., van de Kaa M., den Ouden K., de Bree P.M., Fledderus J.O., Bouten C.V.C., de Borst G.J., Dankers P.Y.W., Verhaar M.C. Off-the-Shelf Synthetic Biodegradable Grafts Transform In Situ into a Living Arteriovenous Fistula in a Large Animal Model. Adv Healthc Mater. 2024;13(17):e2303888. doi:10.1002/adhm.202303888.

70. Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Yu., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Comparative analysis of the

hemostasiological profile in sheep and patients with cardiovascular pathology as the basis for predicting thrombotic risks during preclinical tests of vascular prostheses. Sovremennye tehnologii v medicine. 2021;13(1):52-58. doi:10.17691/stm2021.13.1.06.

71. Cummings I., George S., Kelm J., Schmidt D., Emmert M.Y., Weber B., Zund G., Hoerstrup S.P. Tissue-engineered vascular graft remodeling in a growing lamb model: expression of matrix metalloproteinases. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:167-172. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.077.

72. Hoerstrup S.P., Cummings Mrcs I., Lachat M., Schoen F.J., Jenni R., Leschka S., Neuenschwander S., Schmidt D., Mol A., Gunter C., Gössi M., Genoni M., Zund G. Functional growth in tissue-engineered living, vascular grafts: follow-up at 100 weeks in a large animal model. Circulation. 2006;114(1 Suppl):I159-66. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.105.001172.

73. Fukunishi T., Best C.A., Sugiura T., Shoji T., Yi T., Udelsman B., Ohst D., Ong C.S., Zhang H., Shinoka T., Breuer C.K., Johnson J., Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. PLoS One. 2016;11(7):e0158555. doi:10.1371/journal.pone.0158555.

74. Sugiura T., Tara S., Nakayama H., Kurobe H., Yi T., Lee Y.U., Lee A.Y., Breuer C.K., Shinoka T. Novel Bioresorbable Vascular Graft With Sponge-Type Scaffold as a Small-Diameter Arterial Graft. Ann Thorac Surg. 2016;102(3):720-727. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.110.

75. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. Bioengineering. 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

76. Matsuzaki Y., Iwaki R., Reinhardt J.W., Chang Y.C., Miyamoto S., Kelly J., Zbinden J., Blum K., Mirhaidari G., Ulziibayar A., Shoji T., Breuer C.K., Shinoka T. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. Acta Biomater. 2020;115:176-184. doi:10.1016/j.actbio.2020.08.011.

77. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T.H., Baker P.B., Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. Nat Commun. 2024;15(1):2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

78. Lapin B.A., Danilova I.G. Perspektivny`e napravleniya e`ksperimental`nogo ispol`zovaniya obez`yan. Vestnik Rossijskoj akademii nauk. 2020;90(1):40-46. doi:10.31857/S0869587320010077.

79. Taylor C.B., Cox G.E., Manalo-estrella P., Southworth J., Patton D.E., Cathcart C. Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. Arch Pathol. 1962;74:16-34.

80. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. et al. Atherosclerosis in new world monkeys. Primates Med. 1976;9:90-144.

81. Didisheim R., Dewanjee M.K., Kaye M.P., Frisk C.S., Fass D.N., Wahner H.W., Tirrell M.V., Zollman P.E. Nonpredict ability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1984b;30:370-376.

82. Dahl S.L., Kypson A.P., Lawson J.H., Blum J.L., Strader J.T., Li Y., Manson R.J., Tente W.E., DiBernardo L., Hensley M.T., Carter R., Williams T.P., Prichard H.L., Dey M.S., Begelman K.G., Niklason L.E. Readily available tissue-engineered vascular grafts. Sci Transl Med. 2011;3(68):68ra9. doi:10.1126/scitranslmed.3001426.

83. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4):90-103. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103.

84. Skovrind I., Harvald E. B., Belling H. Ju., Jørgensen Ch. D., Lindholt J. S., Andersen D. C. Concise Review: Patency of Small-Diameter Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Meta-Analysis of Preclinical Trials. Stem Cells Transl Med. 2019;8(7):671-680. doi:10.1002/sctm.18-0287.

85. Fang S., Ellman D.G., Andersen D.C. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their In Vivo Evaluation in Large Animals and Humans. Cells. 2021;10(3):713. doi:10.3390/cells10030713.

Для цитирования: *Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., Миронов А.В. Некоторые видоспецифические особенности наиболее популярных лабораторных животных моделей, влияющие на результативность преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 257-272. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-257-272*

To cite: *Antonova L.V., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Mironov A.V. Species-specific characteristics of widely used laboratory animal models and their impact on the efficacy of preclinical studies for small-diameter biodegradable vascular prostheses (a review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 257-272. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-257-272*

УДК 616-036.111
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-273-290

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КАРДИОХИРУРГИИ

Е.Е. Садовников

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В аналитическом обзоре предлагается рассмотреть особенности эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в кардиохирургии.

• На основе описанных данных эффективной системой профилактики нежелательных событий инфекционного генеза считаются риск ориентированные технологии.

Резюме

Обзор посвящен комплексному анализу эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в кардиохирургии. Несмотря на стремительное развитие высокотехнологичных и малоинвазивных методов лечения болезней системы кровообращения, проблема инфекционных осложнений после операции на сердце остается крайне острой. Пациенты кардиохирургического профиля отличаются тяжелым состоянием, а сами операции сопряжены с высоким риском осложнений, которые характеризуются значительной распространенностью, летальностью и наносят колоссальный экономический ущерб. Детально описаны основные формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, их возбудители, а также факторы риска и современным подходам к профилактике, среди которых приоритет отдается риск-ориентированным технологиям, как наиболее эффективной системе профилактики нежелательных событий в кардиохирургии.

Ключевые слова Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи • Кардиохирургия • Факторы риска • Эпидемический процесс • Болезни системы кровообращения

Поступила в редакцию: *21.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *04.11.2025;* ***принята к печати:*** *16.12.2025*

CHARACTERISTICS OF THE EPIDEMIC PROCESS OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN CARDIAC SURGERY

E.E. Sadovnikov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• This analytical review aims to examine the features of the epidemic process of healthcare-associated infections in cardiac surgery.

• Based on the data described, risk-oriented technologies are considered an effective system for preventing infectious adverse events.

Abstract

The review is dedicated to a comprehensive analysis of the epidemic process of healthcare-associated infections in cardiac surgery. Despite the rapid development of high-tech and minimally invasive methods for treating circulatory system diseases, the problem of infectious complications after heart surgery remains extremely acute. Cardiac surgery patients present in severe condition,

Для корреспонденции: *Евгений Евгеньевич Садовников, evsadov1@gmail.com, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgeny E. Sadovnikov, evsadov1@gmail.com, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

and the surgeries themselves carry a high risk of complications, characterized by significant prevalence, mortality, and colossal economic damage. The main forms of healthcare-associated infections, their pathogens, as well as risk factors and modern prevention approaches are described in detail. Priority is given to risk-oriented technologies as the most effective system for preventing adverse events in cardiac surgery.

Keywords Healthcare-associated infections • Cardiac surgery • Risk factors • Epidemic process • Circulatory system diseases

Received: *21.10.2025;* ***received in revised form:*** *04.11.2025;* ***accepted:*** *16.12.2025*

Список сокращений

БСК	– болезни системы кровообращения	КАИК	– катетер-ассоциированная инфекция кровотока
ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония	КАИМП	– катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей
ИОХВ	– инфекции области хирургического вмешательства	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ИСМП	– инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	СОП	– стандартная операционная процедура

Введение

В Российской Федерации болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и часто требуют высокотехнологичного хирургического вмешательства [1]. Пациенты, поступающие в кардиохирургические стационары, отличаются тяжелым исходным состоянием, обусловленным сердечной недостаточностью, сопутствующими заболеваниями, инфекционным эндокардитом, частыми, предшествующими оперативному лечению, госпитализациями в другие медицинские организации, а сами операции на сердце сопряжены с высоким риском осложнений [2–4].

Одной из серьезнейших проблем являются инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [5, 6]. После кардиохирургических операций их частота может достигать 24 случая на 1 000 пациентов, а летальность – 30% [7, 8]. Наиболее распространена вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) с летальностью до 70% [9, 10]. Несмотря на переход от открытой хирургии к эндоваскулярной, количество операций в условиях искусственного кровообращения со стернотомией достаточно велико [11] и сопровождается высокой частотой инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ). Распространенность ИОХВ при операциях на открытом сердце колеблется от 0,5% до 7,8 % [12].

Несмотря на изученность многих факторов риска, появление новых технологий создает новые угрозы [13, 14]. Существующие системы профилактики ИСМП недостаточно эффективны, что требует новых подходов, одним из перспективных среди которых являются риск-ориентированные технологии [15–17].

Заболеваемость, распространенность, смертность и экономический ущерб от инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются одним из критериев качества и безопасности лечения пациентов [18]. Как известно, в мире нет ни одного медицинского учреждения, свободного от риска присоединения ИСМП. При этом эпидемический процесс в значительной степени зависит от локальных условий и особенностей используемых медицинских технологий, реализуемых программ эпидемиологического контроля [15]. Медицинские технологии в кардиохирургии характеризуются высокой инвазивностью, требуют интенсивной терапии в послеоперационном периоде, пациенты часто длительно находятся в условиях медицинской организации [19]. Распространенность ИСМП в стационарах кардиохирургического профиля по данным зарубежной литературы достигает 24% [3], тем временем по отечественным данным этот показатель выше в 1,46 раза и составляет 35% [20].

Частота ИСМП, официально регистрируемых на территории Российской Федерации, составляет 0,8 на 1 000 пролеченных пациентов [21, 22]. По данным выборочных отечественных исследований, проводимых на базах медицинских организаций хирургического (в том числе кардиохирургического) профиля, частота ИСМП варьируется в пределах от 6 до 24 на 1 тыс. пациентов [23].

Исследования, посвященные оценке частоты ИСМП, выявили значительные различия в уровне надзора за ИСМП между странами с низким и высоким уровнем дохода, которые составили 12,5/100 и 85/100 баллов соответственно [24]. Распространенность ИСМП в регионах мира также значительно

отличается и составляет 12,9% в регионе Юго-Восточной Азии, 9,7% – в регионе Западной части тихого океана, 12,5% – в регионе Восточного Средиземноморья, 27% – в регионе Африки, 9,6% – в регионе стран Южной Америки, 3,2% – в Соединенных Штатах Америки, 7,9% – в Канаде [18, 25, 26].

Структура ИСМП представлена четырьмя основными формами: инфекциями области хирургического вмешательства, инфекциями нижних дыхательных путей, инфекциями мочевыводящих путей и инфекциями кровотока [27].

Пневмонии – наиболее распространенная форма ИСМП, в том числе у пациентов кардиохирургического профиля, поражающая более четверти пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В 2023 г. среди 22 806 случаев ИСМП, зарегистрированных в странах Европейского союза/Европейской экономической зоны инфекции дыхательных путей составили 29,3% от общего числа ИСМП [28]. Чаще всего пневмония присоединяется у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В шести отделениях ОРИТ во Франции вентилятор-ассоциированная пневмония поражала 5–40% пациентов, находящихся на ИВЛ более 2 дней [29]. ВАП ассоциируется с высокой заболеваемостью и уровнем летальности около 10%, при этом показатель летальности выше среди хирургических пациентов и тех, у кого уровень тяжести состояния при поступлении выше средней степени [30]. В больницах Соединенных штатах америки частота ВАП составляет всего 1–2,5 случая на 1 000 дней ИВЛ, тогда как в больницах девяти европейских стран зафиксирована плотность инцидентности в 18,3 на 1 000 дней ИВЛ [31]. Систематический обзор ВАП среди взрослых в Азии показал, что частота пневмоний была выше в странах с низким и средним уровнем дохода и ниже в странах с высоким уровнем дохода (18,5, 15,2 и 9,0 на 1 000 дней ИВЛ соответственно) [32]. Исследование, проведенное в 45 странах во всех регионах ВОЗ, показало, что заболеваемость ВАП составила 11,47 случаев на 1 000 дней ИВЛ у пациентов, поступивших в ОРИТ [33].

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) представляют собой значительную угрозу для здоровья пациента, приводят к длительному лечению и в среднем увеличивают пребывание в медицинской организации на 10 дней, повышают стоимость лечения пациента на 300–400%. Раневые инфекции также способствуют более высоким показателям повторной госпитализации, отрицательно сказываются на результатах лечения и могут приводить к инвалидизации пациентов. Систематический обзор 57 исследований с участием пациентов общехирургического профиля выявил распространенность ИОХВ на уровне 11%, в кардиохирургических клиниках показатель достигает 7,8 % [12].

По результатам крупного международного исследования, проведенного в 45 странах, плотность инцидентности катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) составила 5,3 на 1 000 дней катетеризации [33]. По данным других авторов распространенность КАИК может достигать 41,2% [34]. Плотность инцидентности катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (КАИМП) составила 3,16 случаев на 1 000 дней катетеризации [35].

Данные Европейского центра по контролю за болезнями (European Centre for Disease Control and Prevention, ECDC) сообщают о более, чем 90 тыс. смертей ежегодно от ИСМП. Смертность от ИСМП в два раза превышает смертность от других инфекционных заболеваний, включая грипп и туберкулез [36]. Наиболее частая причина смерти – сепсис, летальность при этой форме ИСМП достигает 52,3% [37]. Летальность среди кардиохирургических пациентов по данным Toor H. и соавт. – 15% [38]. В Великобритании в 2016–2017 гг. было зарегистрировано более 650 тыс. случаев инфекционных осложнений среди 13,8 млн. стационарных пациентов, в том числе 22,8 тыс. случаев с летальным исходом [39]. Согласно расчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и данным Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) при отсутствии программ профилактики ИСМП ежегодное число летальных исходов от таких осложнений составит 3,5 миллиона случаев [40].

Финансовые затраты, связанные с ИСМП, изучены достаточно хорошо и оцениваются в диапазоне от 28 до 45 миллиардов долларов [41]. По данным Stewart S. с соавторами ИСМП могут увеличить продолжительность пребывания пациента в стационаре на 7,8 дня. Авторы статьи пришли к выводу, что снижение заболеваемости ИСМП на 10% может обеспечить доступность 5800 койко-дней [42]. По оценкам Национальной службы здравоохранения (National Health Service, NHS) в 2016–2017 гг. Великобритания потратила почти 2,1 млрд. фунтов стерлингов на лечение ИСМП [39]. По оценкам отечественных экспертов экономический ущерб от ИСМП составляет 300 млрд. рублей в год, а затраты на лечение одного пациента достигают 60 тыс. рублей [43].

Следует отметить различия в используемых показателях частоты ИСМП, что затрудняет сравнительную оценку. Вместе со стремительно развивающимися медицинскими технологиями изменяются и подходы к расчету показателей ИСМП [44, 45]. Кроме распространенности, оценивается инцидентность и ее плотность, наряду со стратифицированными показателями применяют расчеты, учитывающие время риска (пациенто-дни). Оцен-

ка частоты ИСМП является неотъемлемой частью эпидемиологической диагностики и лежит в основе качественных профилактических и противоэпидемических мероприятий [46, 47]. Именно поэтому в настоящее время наряду с официальной регистрацией применяются различные виды мониторинговых исследований [48, 49], разрабатываются эпидемиологические технологии оценки риска [50, 51].

Характеристика медицинских технологий, используемых в кардиохирургии

Болезни системы кровообращения в Российской Федерации занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и для своей коррекции нередко требуют проведения хирургического вмешательства. За прошедшие 27 лет отмечается рост числа ежегодно оперированных пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК) в 95,6 раза [52, 53].

Хирургическое вмешательство на сердце отличается высокой агрессией, большим количеством аппаратов и устройств, используемых на интра- и послеоперационном этапе. Эти факторы определяют риск присоединения ИСМП [19]. Клиническая картина ИСМП при операциях на сердце и сосудах может бытьразличной и определяется как временем, прошедшим с момента вмешательства, так и типом операционного доступа [54].

Современная кардиохирургия имеют в своем распоряжении новейшие методики, в том числе с использованием достижений эндоваскулярной хирургии, которые постоянно совершенствуются [55]. По мере накопления опыта расширяется круг пациентов, которым возможно выполнение оперативного вмешательства с минимально инвазивной технологией [56]. За последние 10 лет число рентгенэндоваскулярных процедур в Российской Федерации достигло 300 тысяч операций в год [57]. Соотношение «открытых» операций на сердце к чрескожным вмешательствам, в 1996 г. Составило 2,9:1, а в 2022 г. – 0,13:1 [53]. Несмотря на переход к малоинвазивной хирургии сердца и сосудов, инфекционные осложнения возникают у 10% пациентов, перенесших такой вид вмешательства, а летальность достигает 50% [58]. Срединная стернотомия по-прежнему остается «золотым стандартом» доступа к сердцу [59]. Сама процедура стернотомии является значительным фактором риска присоединения инфекции. Среди инфекционных осложнений при таком доступе могут возникать остеомиелит грудины и медиастинит [11, 60]. Распространенность таких осложнений, несмотря на успехи в их профилактике, по-прежнему остается значительной и составляет от 0,5% до 6,8%, а летальность достигает 47% [61].

С 1950-х гг. кардиохирургия начала активно развиваться, благодаря внедрению аппарата искусственного кровообращения. Это позволило проводить операции на открытом сердце, такие, как коронарное шунтирование и протезирование сердечных клапанов. Необходимо учитывать, что в условиях искусственного кровообращения происходит механическое повреждение форменных элементов крови, возрастает потребность в гемотрансфузии, что приводит к ухудшению заживления послеоперационной раны, увеличивает вероятность присоединения как раневых осложнений, так и других ИСМП [62].

С 1980-х гг. началась новая эра с внедрением малоинвазивных методов хирургической коррекции сердечной патологии, что открыло возможность проводить операции с «минидоступом», существенно уменьшило время восстановления пациентов и снизило риск осложнений [59]. Малоинвазивные технологии на современном этапе включают применение транскатетерных систем замены клапанов сердца; роботизированных хирургических систем с использованием оператора; а также имплантацию механических устройств для восстановления сердечной деятельности [63–65].

В российских клиниках ежегодно проводится 15 тысяч вмешательств по протезированию клапанов сердца, но только 3–5% из них – малоинвазивными методами [66]. Замена клапана сердца протезом представляет собой один из наиболее эффективных методов лечения клапанной патологии [67]. Клапанные протезы можно разделить на несколько категорий: механические, биологические и клапаны гомотрансплантата [68]. Механические протезы клапанов сердца имеют более долгий срок службы, но требуют пожизненного приема лекарственных препаратов, без которых на клапанах часто образуются тромбы, являющиеся причиной осложнений [69]. Методы тканевой инженерии для разработки биопротезных клапанов сердца более перспективы, так как способствует отказу от антикоагулянтной терапии и репротезирования клапанов сердца. Главным недостатком биопротезирования является ограниченный срок службы, через 15 лет после установки на них начинаются процессы отложения кальция, которые снижает работоспособность имплантированного клапана [69]. По данным официальной статистики в Российских клиниках чаще имплантируют механические клапаны сердца, в то время как в Европе для пациентов старше 65 лет предпочитают использовать биологические клапаны [52, 69]. С 2015 по 2021 гг. в 85,8% случаев использовались биологические протез, а в 14,2% – механические протезы [70]. За последние 20 лет в Российской Федерации, увеличилась доля биологических протезов в структуре всех протезов клапанов сердца с 4,9% до 19,1% [71]. Это связано с интенсивным развитием кардиохирургической помощи и совер-

шенствованием анестезиологического пособия. Биопротезы являются клапанами выбора у категории пациентов старшей возрастной группы, что увеличивает их потребность [72]. Хотя современные протезы изготавливаются из высококачественных, биосовместимых материалов, что значительно увеличивает их срок службы и снижает вероятность отторжения организмом, распространенность инфекционных осложнений после кардиохирургических операций варьируется от 5 до 30%. Наиболее тяжелым осложнением, к которому может привести присоединение инфекций в послеоперационном периоде, является инфекционный эндокардит [73].

Высокую актуальность имеет планирование операций и изучение особенностей морфологии структур сердца пациента до проведения операции с использования 3D-моделирования. Печать модели сердца и сосудов позволяет выполнить запланированный способ коррекции порока сердца и оценить его эффективность, составить индивидуальный предварительный план проведения вмешательства и определить оптимальную тактику ведения пациента. Данная технология способствует сокращению времени проведения операции и искусственного кровообращения, а также снижается риск присоединения осложнений [74].

Несмотря на инновационные разработки в области искусственных моделей сердца, единственным способом замены целого органа остается ортотопическая трансплантация сердца [75]. Трансплантация сердца является жизнеспасающей при болезнях сердца, не поддающихся ни медикаментозному, ни хирургическому лечению [76]. За последние несколько лет число выполняемых трансплантаций сердца стремительно выросло (уровень донорской активности в 2020 г. Составил 3,9 на 1 млн. населения) [77], однако вместе с этим увеличилась и частота ИСМП [78].

Современная стратегия кардиохирургии ориентирована на оптимизацию конструкций стентов, поиск новых материалов для изготовления клапанов, уменьшение размеров и увеличение гибкости систем их доставки, таких как катетеры нового поколения и методы роботизированных технологий, однако изменение медицинских технологий может как снижать, так и увеличивать вероятность возникновения инфекций, сопровождаться появлением новых, ранее не изученных факторов риска присоединения инфекций [66]. Характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в кардиохирургии.

Пациенты, поступающие в стационары кардиохирургического профиля, отличаются исходно тяжелым состоянием, обусловленным выраженностью сердечной недостаточности, наличием сопутствующих заболеваний, высокой распространенностью инфекционного эндокардита, а также частыми госпитализациями в другие медицинские организации. Все эти факторы определяют риск присоединения ИСМП [19]. Зачастую ИСМП, такие как инфекции клапанов, у пациентов кардиохирургического профиля протекают бессимптомно, или их проявления могут отсутствовать в течение продолжительного времени, что связано с низкой вирулентностью микроорганизмов и общим состоянием макроорганизма [54].

Несмотря на то, что с течением времени показатели ИСМП снизились, отчасти из-за изменений медицинских технологий, используемых в кардиохирургии, повышения антимикробной защиты, пациенты, получающие медицинскую помощь по поводу БСК, по-прежнему подвержены значительному риску присоединения ИСМП (12,7 случаев на 100 пациенто-дней (при имплантации устройств) и 38,5 случаев на 100 пациенто-дней (не связанных с имплантацией) [79].

Достаточно частым осложнением оперативного лечения в кардиохирургии остаются ИОХВ. Несмотря на переход от открытой хирургии к эндоваскулярной, количество операций в условиях искусственного кровообращения со стернотомией довольно высоко. Распространенность ИОХВ при операциях на открытом сердце колеблется от 0,5 до 7,8% (в том числе 0,5–8,0% поверхностных ИОХВ и 0,5–5,6% глубоких) [12].

Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и снижение агрессии медицинского вмешательства путём изменения типа операционного доступа, совершенствование наркозно-дыхательной аппаратуры, пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи, занимают лидирующую позицию среди ИСМП в кардиохирургии [8, 20]. Их распространенность варьируется в пределах от 7 до 30%, при этом летальность может достигать 70% [9,10].

Тяжелым осложнением у пациентов, перенесших операции на сердце и сосудах, являются инфекции кровотока, которые наиболее часто связаны с катетеризацией центральных вен [20, 80], плотность инцидентности которых составляет 0,87 на 1 000 дней катетеризации центральных сосудов, а риск развития летальных осложнений достигает 15% [38].

Нередким осложнением после кардиохирургических вмешательств являются инфекции мочевыводящих путей, связанные с катетеризацией, частота которых достигает 11 случаев на 1 тыс. пациентов [79]. Катетеризация мочевого пузыря неизбежно сопровождается нарушением целостности эпителия, что определяет риск присоединения инфекции у данной группы пациентов [54].

У детей частота ИСМП, как по данным зарубежных, так и отечественных авторов выше, чем

у взрослых, поступающих на операцию в кардиохирургические клиники по поводу коррекции БСК [81]. Более высокая частота инфекционных осложнений по мнению А.С. Набиевой с соавт. может быть обусловлена несовершенством иммунной системы, наличием врожденных дефектов развития, патологически низким индексом массы тела, а также факторами внутрибольничного пребывания в медицинских организациях [82].

Возбудителями инфекций в кардиохирургии могут быть различные грамположительные и грамотрицательные бактерии. Известно, что в стационарах, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, нежелательные инфекционные последствия оперативного лечения обусловлены чаще всего ESKAPE-патогенами (*Enterococcus faecius, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species*) [83]. Эта закономерность сохраняется в течение последних десятилетий [84, 85].

Необходимо отметить, что структура микроорганизмов, выделяемых после оперативных вмешательств, зависит от изучаемой популяции, региона, используемой стратегии антибиотикопрофилактики, а также ряда других факторов [86]. Грамположительные штаммы микроорганизмов раньше являлись основной причиной ИСМП в кардиохирургических клиниках и составляли от 53 до 100% всех выделенных микроорганизмов [87, 88]

Ряд исследований демонстрировал, что основной причиной инфекций при кардиохирургических вмешательствах являлся *Staphylococcus aureus*. Например, Jonkers D. и соавт. Выделяли *Staphylococcus aureus* в 26% случаев [88]. Salehi A. и соавт. показали, что *Staphylococcus aureus* в 67% случаев был выделен среди положительных культур, что делало его доминирующим в структуре выделенных микроорганизмов [89]. Группа авторов во главе с Lepelletier D. также демонстрировали доминирование золотистого стафилококка в структуре возбудителей ИСМП [90]. Аналогичная закономерность показана и в исследовании Sharma M. и соавт. [91].

Несмотря на то, что грамположительные микроорганизмы преобладали как возбудители инфекции, выделяемые от пациентов с ИСМП, грамотрицательные микроорганизмы играли важную роль в этиологии этих осложнений в отдельных кардиохирургических клиниках. Согласно Jiang W. с соавт., грамотрицательные микроорганизмы преобладали, составляя 70,4% изолятов возбудителей ИСМП [92].

Однако существующая структура возбудителей ИСМП в кардиохирургии, в настоящее время изменилась. Данные Si D. и соавт. Свидетельствуют о том, что грамотрицательные микроорганизмы, выделяемые у кардиохирургических пациентов, относятся к порядку *Enterobacterales*, включая *Escherichia coli* (3,9%), *Klebsiella pneumoniae* (3,6%), *Enterobacter aerogenes* (3,6%), *Enterobacter cloacae* (2,5%), *Serratia marcescens* (2,0%), *Citrobacter freundii* (1%) [93]. В ходе исследования Liu Z. с соавт. было выделено в общей сложности 134 штамма, при этом наиболее распространёнными патогенами были грамотрицательные бактерии (78,36%), в структуре которых доминировали штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* с широкой лекарственной устойчивостью (37,31% и 14,18% соответственно) [8]. Такие же данные приводятся в исследовании группы зарубежных авторов, у которых было выделено 60 штаммов (количество пациентов с ИСМП n = 61), преимущественно грамотрицательные бактерии (n = 54, 90,0%), в том числе *Acinetobacter baumannii* (n = 24, 40,0%) и *Klebsiella pneumoniae* (n = 10, 16,7%), при этом также отмечался рост штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [94].

Acinetobacter baumannii (48,6%), бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (37,1%) и *Pseudomonas aeruginosa* (17,1%) также являлись наиболее частыми возбудителями ИСМП у пациентов кардиохирургии по данным Иранского исследования [95].

Тем не менее, наиболее частым возбудителем, вызывающим глубокие ИОХВ, такие как медиастинит, по-прежнему остается *Staphylococcus aureus*, что подтверждается данными Pastene B. с группой соавторов [96]. Известно, что в периоды эпидемий острых респираторных инфекций носительство *Staphylococcus aureus* в носоглотке персонала возрастает [97]. И хотя массивность и продолжительность такого носительства не бывают длительными, вероятно, этого достаточно для возрастания роли этого возбудителя в инфицировании хирургической раны и развития ИОХВ.

В клиниках кардиохирургического профиля сохраняется высокий риск формирования и распространения госпитальных клонов микроорганизмов, что требует дополнительной оценки формирования резистентности к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам у данной группы микроорганизмов [15].

Однако, очень часто при бактериологическом исследовании не удается выделить возбудителя, несмотря на наличие признаков инфекционного процесса, что, скорее всего, связанно, с нарушением преаналитического этапа, либо выполнения исследования на фоне начатой или проводимой антимикробной терапии [83].

Факторы риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в кардиохирургии

Факторы риска присоединения ИСМП у пациентов после кардиохирургических вмешательств достаточно хорошо изучены [98]. Однако медицин-

ские технологии, используемые в кардиохирургии, стремительно меняются и могут как снижать, так и увеличить вероятность их возникновения. Факторы риска присоединения ИСМП имеют несколько классификаций. Их подразделяют:

– по времени их воздействия на пациента: до-, интра- и послеоперационные [99].

– по возможности воздействия на них: модифицируемые и не модифицируемые [4, 54].

– по типу инфицирования: экзогенные и эндогенные [100].

Большинство исследований факторов риска изучено в когорте взрослых пациентов, факторы риска ИСМП у детей изучены значительно меньше [47].

Малышенко А.А. и соавторы выделяют 4 группы факторов риска развития ИСМП:

– факторы, обусловленные состоянием пациента;

– факторы, связанные с оперативным вмешательством;

– факторы, обусловленные больничной средой;

– факторы, обусловленные свойствами микроорганизмов [101]. Применяются и другие классификационные принципы [13, 102, 103].

Современные технологии профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в кардиохирургии

Профилактика ИСМП является приоритетной задачей в кардиохирургических клиниках, поскольку влияет на исходы оперативного лечения [19]. В настоящее время концепция риска считается одной из ключевых парадигм в эпидемиологии [104]. Понятие «риск» используется для прогнозирования событий, выявления причины, определения диагностических критериев, а также в оценке эффективности лечения и мероприятий для профилактики [105]. В свою очередь Брусина Е.Б. и Барбараш О.Л. приводят определение риска ИСМП, как «потенциальную, численно измеримую вероятность присоединения инфекции у пациента или медицинского персонала и связанных с ней последствий в виде заболеваемости, инвалидизации, летального исхода, экономического и иного рода ущерба» [106].

Как известно, риск является управляемым параметром, на который можно воздействовать для достижения им приемлемого уровня или же полного нивелирования [107, 108]. Управление рисками – это процесс идентификации, оценки и реагирования на риски, которые могут повлиять на достижение цели [109]. Существует несколько методов управления рисками.

Метод отказа (избегание риска)

Предполагает полное устранение риска путем изменения плана, стратегии или отказа от технологии [109]. Методика избегания риска ИСМП в кардиохирургии может быть реализована путем отказа от проведения планового оперативного вмешательства при наличии не санированного очага инфекции [110]. Одним из вариантов данного метода в кардиохирургии считается отказ от ухода за полостью рта пациентов с использованием растворов на основе хлоргексидина. Обработка полости рта такими растворами способствует обеднению микробиоты полости рта, приводит к неполной биодоступности оксида азота, тем самым повышает риск нежелательных событий у пациентов, в том числе сепсиса и пневмонии [98].

Метод минимизации риска (диверсификация риска)

Включает меры для снижения вероятности наступления риска и/или уменьшения его последствий [109]. Примером данного метода является снижение агрессии медицинских технологий, что способствует минимизации риска. Оперативное вмешательство на сердце – высоко агрессивная технология с применением большого количества аппаратов и устройств. Внедрение новых методик операционного доступа, переход от операций со стернотомическим доступом к рентгенэндоваскулярным процедурам снижают агрессию, минимизируют травматичность операционного доступа, сокращают время операции, тем самым уменьшают риск послеоперационных осложнений [111, 8]. Другим примером является использование одноразового расходного материала, дезинфекция высокого уровня многоразового инструментария с последующей стерилизацией [112].

Обучение персонала также является эффективной мерой по снижению риска ИСМП [113]. Исследование Singh S. и соавторов продемонстрировало эффективность обучения сотрудников методам профилактики инфекционных осложнений. Так, частота ИОХВ снизилась с 46 до 3,27% на 100 операций ($p < 0,0001$), КАИК – с 44 до 3,10% на 1 000 дней катетеризации ($p < 0,009$), ВАП – с 65,00 до 4,8% на 1 000 дней ИВЛ ($p < 0,0001$), КАИМП – с 37 до 3,48% на 1 000 дней катетеризации мочевого пузыря ($p < 0,0001$) [114]. Диверсификация риска достигается и антибиотикопрофилактикой [115].

Метод мониторинга и пересмотра риска

Подразумевает непрерывный контроль за рисками и их управлением. Включает в себя регулярный пересмотр факторов риска и корректировку стратегии управления ими в соответствии с меняющейся ситуацией.

Эпидемиологический мониторинг является примером данного метода. Он позволяет выявлять факторы передачи инфекции и проводить меры, направленные на разрыв путей передачи. Такой вид мониторинга включает контроль заданных параметров (производственный контроль), оценку форми-

рования и вероятность циркуляции госпитального штамма, а также определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным и дезинфицирующим средствам [15].

Эпидемиологический мониторинг обеспечивает высокий уровень безопасности в медицинской организации и позволяет минимизировать вероятность присоединения ИСМП путем персонификации риска и своевременного принятия мер по его снижению [19]. Качество оказания медицинской помощи определяется эпидемиологической безопасностью медицинских технологий, факторами больничной среды, уровнем подготовки медицинского персонала, оснащенностью лабораторно-диагностической службы, а также своевременным эпидемиологическим контролем [116].

Система эпидемиологического мониторинга и контроля ИСМП подразумевает использование различных моделей оценки и прогнозирования риска [117]. В проспективном исследовании Friedman N.D. с соавт. У 4633 пациентов после коронарного шунтирования был проведен многофакторный анализ и созданы модели оценки риска присоединения ИСМП, показавшие свою эффективность в сравнении с индексом National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS). При этом среди наиболее значимых факторов были выделены ИМТ свыше 30 и сахарный диабет [118]. Цой Е.Р. с соавт. также были представлены результаты исследования, продемонстрировавшего низкую эффективность системы прогнозирования риска развития ИСМП на основании индекса NNIS [119].

Суворовым В.В. с соавт. предложена модель прогнозирования возникновения ИСМП в послеоперационном периоде, включающая следующие факторы: продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, баллы по системе EuroSCORE-I, способы профилактики стернальных инфекций и сахарный диабет. Точность данной модели, по данным автора, составляет 89,5%, а чувствительность и специфичность – 45,5 и 91,0% соответственно. Данная модель демонстрирует совокупность факторов эндогенного характера, однако имеются работы, указывающие на более низкую чувствительность EuroSCORE-I в сравнении с Aristotle Basic Complexity Score (ABC SCORE) [120].

Группа авторов из Сингапура разработала прогностическую модель ИСМП после кардиохирургических операций на основе 6 405 исходов лечения пациентов. Независимыми факторами риска были курение, инфаркт миокарда, длительность искусственного кровообращения, интраоперационное переливание эритроцитарной массы, количество дней, проведенных перед вмешательством в клинике, и продленная искусственная вентиляция легких. Внедрение данной модели по мнению авторов может позволить прогнозировать развитие у пациента ИСМП, своевременно проводить корректирующие мероприятия [121].

Выявление факторов риска присоединения инфекции у кардиохирургических пациентов актуально не только у взрослых, но и у детей с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы. Cindik N. с соавторами провели крупное исследование, включающее 574 пациента, перенесших операцию по поводу врожденных пороков. Было установлено, что младший возраст, наличие сопутствующих заболеваний, предоперационная искусственная вентиляция легких и вес менее 5 кг являются независимыми факторами риска развития ИСМП после операции на сердце у детей [122].

На основе факторов риска, выявленных при проведении анализа 2 227 исходов оперативного лечения детей по поводу заболеваний сердца, группа авторов во главе с Meng L. разработала модель раннего предупреждения ИСМП в детской кардиохирургии. Данная модель включала сложность врожденного порока по европейской классификации, время интубации, длительность использования мочевого и центрального венозного катетеров. Эти факторы риска были объедены в единую модель, позволяющую прогнозировать присоединение инфекцией у детей после операции на сердце [123].

Критически важную роль в профилактике нежелательных событий играет мониторинг инвазивных устройств, который способствует не только раннему выявлению инфекций, но и соблюдению стандартных операционных процедур [113]. Имеющиеся подходы, модели и методы могут быть применены для прогнозирования вероятности наступления риска ИСМП [124].

Метод передачи риска

Предполагает перенос риска на третью сторону, например, применение аутсорсинга (передачу несвойственных медицинской организации функций другой организации). Передача уборки помещений в медицинской организации клининговой компанией или обеспечение приготовления и доставки пищи кейтеринговой компанией относятся к числу типичных примеров метода передачи риска. При этом медицинская организация уменьшает собственный риск изменением условий для пациента в период его госпитализации [45].

Метод принятия риска

Метод принятия – это принятие риска, когда его последствия являются приемлемыми и не превышают определенного порога. Реализация данного метода широко используется в современной практике путем оценки факторов риска присоединения инфекций после кардиохирургических операцией [125, 126].

На основе выявленных факторов риска создается возможность разработки инструментов персонификации и ранжирования риска [127]. Как известно, факторы риска ИСМП в кардиохирургии делятся на модифицируемые и не модифицируемые [59, 128]. В таком случае предпринимаются меры, снижающие индивидуальный риск модифицируемых факторов.

Технологии искусственного интеллекта

Для прогнозирования риска используются технологии искусственного интеллекта. Использование технологий нейросетевого моделирования с целью определения риска нежелательных событий в кардиохирургии продемонстрировали Mull H.J. и соавторы [129].

На основе когортного исследования, включившего пациентов, перенесших процедуры с использованием имплантируемых устройств, был разработан и внедрен алгоритм выявления случаев ИСМП путем объединения кодированных данных (например, диагноз сопутствующего заболевания) и свободных текстовых данных, извлеченных из медицинских карт (например, текстовая запись кардиолога о наличии инфекции), что позволило технологии искусственного интеллекта прогнозировать риск развития ИСМП у данной группы пациентов.

Технология управления риском

Современная стратегия профилактики ИСМП подразумевает использование мультидисциплинарного и комплексного риск-ориентированного подхода [130].

Мультидисциплинарный подход к профилактике ИСМП в кардиохирургии представляет собой интеграцию системы взаимодействий различных специалистов с целью повышения качества и безопасности медицинской помощи пациентам с БСК, требующим высокотехнологичного хирургического вмешательства [131 ,132]. Риск-ориентированная технология позволяет провести анализ выявленных факторов риска присоединения ИСМП, определить их значимость, ранжировать и выбрать стратегию снижения риска.

Система здравоохранения в современных реалиях подразумевает внедрение систем менеджмента качества (СМК) в медицинскую организацию, так как существует связь между развитием медицинской организации и показателями качества оказываемой медицинской помощи [133]. Деятельность медицинской организации, в том числе кардиохирургических клиник, сопряжена с возникновением риска, для управления которым необходима система, способная снижать его уровень [134]. Основа системы менеджмента качества закреплена ГОСТ Р ИСО 9000-2015 (ISO 9000:2015) и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

Управление риском в качестве обязательных этапов предполагает его идентификацию, анализ, выявление особенностей проявлений эпидемического процесса ИСМП, групп и времени риска, разработку мероприятий, направленных на снижение риска до приемлемого уровня, оценку эффективности принятых мер [135]. Для реализации стратегии управления риском разрабатывают стандартные операционные процедуры (СОП) и чек-листы для их контроля [136].

Авторы считают, что для достижения низкого риска необходимо выявить его наличие с дальнейшей градацией. При этом высокое значение не должно служить причиной полного или частичного отказа от выполнения различных манипуляций, связанных с выявленным риском. Анализ литературы показал, что управление риском требует аналитического и комплексного мышления [119, 137].

Качественная оценка риска позволяет определить его источники, факторы, время наступления, а также дает возможность ими управлять. Количественная оценка риска показывает вероятность его наступления, возможные последствия, а также осуществляет ранжирование по матрице риска. Риск-менеджмент представляет собой совокупность методов анализа и уменьшения влияния факторов риска [138, 139].

Изложенные литературные данные о теории риска и риск-менеджменте, используемом в медицине, свидетельствуют о недостаточном применении риск- ориентированной технологии для профилактики инфекций. Тем не менее, имеется положительный опыт применения риск-ориентированных технологий для профилактики инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, а также *Klebsiella*, демонстрирующий высокую эффективность [140, 17]. Существующая модель эпидемиологического наблюдения с элементами риск-ориентированных технологий, представленная Захаровой А.С., ограничивается прогнозированием инфекций кровотока [141]. Кукаркиной В.А. представлен риск-ориентированный подход к профилактике туберкулеза детей [142]. Однако в кардиохирургической практике имеется небольшое количество работ, связанных с использованием риск- ориентированного подхода. Работа Малашенко А.А. демонстрирует оценку факторов риска ИОХВ и методы их профилактики у детей в кардиохирургии [143]. Работа Цой А.А. также основана на оценке факторов риска раневой инфекции и охватывает не только кардиохирургические, но и ортопедические и травматологические отделения [2]. Представленные работы не в полной

мере отражают комплексное внедрение риск-ориентированного подхода к профилактике ИСМП. Таким образом дефицит исследований по оценке риска ИСМП в кардиохирургии доказывает необходимость научного обоснования, разработки и внедрения комплексного мультидисциплинарного риск- ориентированного подхода в медицинских организациях кардиохирургического профиля с оценкой их эффективности.

Конфликт интересов

Е.Е. Садовников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Садовников Евгений Евгеньевич, кандидат медицинских наук врач-эпидемиолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4335-0962

Author Information Form

Sadovnikov Evgeny E., PhD, Epidemiologist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4335-0962

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2023 : Стат. сб. / Росстат. – М., 2023. – 179 с.

2. Цой, Е. Р. Оценка вероятности развития инфекций в области хирургического вмешательства в зависимости от интегрального показателя NNIS, у пациентов травматологического и хирургического профиля / Е. Р. Цой, Е. А. Гарбарук, С. А. Брегер // Мечниковские чтения. 24-25 апреля, 2019 г. – СПб., 2019. – С. 276–277.

3. Financial Impact of Deep Sternal Wound Infections After Coronary Surgery: A Microcosting Analysis / B. M. M. Orlandi, O. A. V. Mejia, E. M. Trindade [et al.] // Braz. J. Cardiovasc. Surg. – 2023. – Vol. 38 (5): e20220261.

4. Li, H. Extensive analysis of risk factors associated with surgical site infections post-cardiothoracic open surgery / H. Li, X. Zheng, J. Gao // Int. Wound J. – 2024. – Vol. 21 (3): e14842.

5. Брусина, Е. Б. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент) / Е. Б. Брусина, О. Л. Барбараш // Медицинский альманах. – 2015. – № 5 (40). – С. 22–25.

6. Руководство по основным компонентам программ профилактики инфекций и инфекционного контроля на национальном уровне и уровне медицинских учреждений экстренной помощи [Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level]. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. Набиева, А. С. Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии / А. С. Набиева, Б. И. Асланов, А. В. Нохрин // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2022. – Т. 30, № 11. – С. 69–75.

8. Liu, Z. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery / Z. Liu, X. Zhang, Q. Zhai // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100 (4): e24162.

9. Русских, А. А. Оптимизация системы управления эпидемическим процессом пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, в реанимационных отделениях на фоне пандемии COVID-19 / А. А. Русских, Н. В. Лукьяненко // Санитарный врач. – 2025. – Т. 22, № 3(254). – С. 169–180.

10. Song, Y. Risk factors for ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / Y. Song, J. Gu, J. Yang // Asian J. Surg. – 2024. – Vol. 47 (2). – P. 1279–1280.

11. Хирургическое лечение остеомиелита грудины и стерномедиастинита вследствие кардиохирургических операций / А. А. Шевченко, К. П. Топалов, Н. Г. Жила [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 9. – С. 34–39.

12. Zukowska, A. Surgical Site Infection in Cardiac Surgery / A. Zukowska, M. Zukowski // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11 (23): 6991.

13. Степин, А. В. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к профилактике инфекции области хирургического вмешательства в кардиохирургии / А. В. Степин // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 126–133.

14. The association of intraoperative and early postoperative events with risk of pneumonia following cardiac surgery / N. M. Barnett, D. R. Liesman, R. J. Strobel [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2023. – Vol. 168 (4). – P. 1144–1154.e3.

15. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики Часть 2. Основные положения / Е. Б. Брусина, Л. П. Зуева, О. В. Ковалишена [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. № 6. – С. 4–10.

16. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: состояние проблемы и перспективы / В. Г. Акимкин, Е. Б. Брусина, Н. И. Брико, А. В. Тутельян // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79, № 5. – С. 406–415.

17. Шмакова, М. А. Бактерии рода Acinetobacter как внутрибольничные патогены: эпидемиологические особенности» / М. А. Шмакова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 1. – С 66 – 72.

18. Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta- analysis / S. Raoofi, Pashazadeh Kan F., S. Rafiei [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18 (1): e0274248.

19. Брусина, Е. Б. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики / Е. Б. Брусина, О. В. Ковалишена, А. М. Цигельник Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. № 4. – С. 73–80.

20. Сергевнин, В. И. Частота и факторы риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом сердце / В. И. Сергевнин, Л. Г. Кудрявцева, А. И. Золотухина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 5. – С. 34–40.

21. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779

22. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Современный взгляд на проблему (обзор литературы) / А. М. Морозов, А. Д. Морозова, М. А. Беляк [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 107–116.

23. Акимкин, В. Г. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи В Российской Федерации / В. Г. Акимкин // Вестник ВШОУЗ – 2018. – № 1 (11). – С. 17– 26.

24. The first WHO global survey on infection prevention and control in health- care facilities / S. Tomczyk, A. Twyman, M. E.

A. de Kraker [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22. – P. 845–856.

25. Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals / S. S. Magill, E. O'Leary, S. J. Janelle [et al.] // New Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379 (18). – P. 1732–1744.

26. Trends in health care-associated infections in acute care hospitals in Canada: an analysis of repeated point-prevalence surveys / R. Mitchell, G. Taylor, W. Rudnick [et al.] // CMAJ. – 2019. – Vol. 191: E981-E988.

27. Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook [Electronic resource] / World Health Organization, 2024. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240101456

28. Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges / F. Howroyd, C. Chacko, A. MacDuff [et al.] // Nat. Commun. – 2024. – Vol. 15 (1): 6447.

29. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator- associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial / P. Seguin, B. Laviolle, C. Dahyot- Fizelier [et al.] // Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 42. – P. 1–8.

30. Papazian, L. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review / L. Papazian, M. Klompas, C. E. Luyt // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – P. 888–906.

31. Koulenti, D. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study / D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 36. – P. 1999–2006.

32. A systematic review and meta-analysis of ventilator-associated pneumonia in adults in Asia: an analysis of national income level on incidence and etiology / A. Bonell, R. Azzarafiy, V. T. L. Huong [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 68. – P. 511–518.

33. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, adult and pediatric units, device- associated module / V. D. Rosenthal, W. Dusznska, B. E. Ider [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2021. – Vol. 49. – P. 1267–1274.

34. Prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance of endemic healthcare- associated infections in Africa: a systematic review and meta-analysis / G. K. Bunduki, E. Masoamphambe, T. Fox [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2024. – Vol. 24. – P. 158.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Current HAI progress report [Electronic resource]. – URL: https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress- report.html (accessed Jan. 20, 2021.)

36. Global report on infection prevention and control. 2024 [Electronic resource]. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240103986

37. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and metaanalysis / R. Markwart, H. Saito, T. Harder [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – P. 1536–1551.

38. Prevalence of Central Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSI) in Intensive Care and Medical-Surgical Units / H. Toor, S. Farr, P. Savla [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (3): e22809.

39. Modelling the annual NHS costs and outcomes attributable to healthcare- associated infections in England / J. F. Guest, T. Keating, D. Gould [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10 (1): 033367.

40. OECD Strategic Public Health Planning for infectious diseases model was used. OECD; 2023 [Electronic resource]. – URL: (http://oecdpublichealthexplorer.org/amr-doc/)

41. Issa, M. Hand hygiene practices for prevention of health care-associated infections associated with admitted infectious patients in the emergency department: a systematic review / M. Issa, S. S. Dunne, C. P. Dunne // Ir. J. Med. Science. – 2023. – Vol. 192 (2). – P. 871–899.

42. Stewart, S. Impact of healthcare-associated infection on length of stay / S. Stewar, C. Robertson, J. Pan [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2021. – Vol. 114. – P. 23– 31.

43. Совершенствование системы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и борьбы с антибиотикорезистентностью на основе оптимизации взаимодействия участников лечебно- диагностического процесса / Ю. Е. Абрамов, А. Б. Тимурзиева, О. А. Орлова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2023. – № 31 (8). – С. 88–97.

44. Найговзина, Н. Б. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации» / Н. Б. Найговзина, А. Ю. Попова, Е. Е. Бирюкова // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнение. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – Т. 1, № 11. – С. 17– 26.

45. Новые технологии в комплексе мероприятий по неспецифической профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / О. А. Орлова, Н. А. Юмцунова, Т. А. Семененко [и др.] // Гигиена и санитария. – 2020. – № 10. – С. 1055–1060.

46. Брико, Н. И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности / Н. И. Брико // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. С. 5–16.

47. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update / M. S. Calderwood, D. J. Anderson, D. W. Bratzler [et al.] // Infection Ccontrol Hospital Epidemiol. – 2023. – Vol. 44 (5). – P. 695–720.

48. Interdisciplinary Infection Prevention and Control Bundle in Neurosurgical Patients: Results of a Prospective Cohort Study / J. Koch, S. Saydan, F. Schwab [et al.] // Neurosurgery. – 2023. – Vol. 93 (4). – P. 835–846.

49. The effect of an infection control guideline on the incidence of ventilator- associated pneumonia in patients admitted to the intensive care units / A. Safavi, S. Molavynejad, M. Rashidi [et al.] // BMC. Infect. Dis. – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 198.

50. Электронная версия информационного модуля истории болезни при хирургической патологии / М. Г. Дарьина, К. Н. Мовчан, Б. С. Артюшин [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 41–46.

51. Chen, C. Enhancing Nosocomial Infection Control through the Implementation of High-Quality Nursing Practices / C. Chen, J. Liu // Altern. Ther. Health Med. – 2024. – Vol. 30 (8). – P. 300–305.

52. Обеспеченность высокотехнологичной медицинской помощью по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» жителей субъектов российской федерации в 2021 году / Е. З. Голухова, В. Ю. Семёнов, Е. Б. Милиевская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 77–87.

53. Хирургическое и интервенционное лечение пациентов с ишемической болезнью сердца в Российской Федерации (статистика: 1996–2022 годы) / Л. А. Бокерия, В. Ю. Семенов, Е. Б. Милиевская [и др.] // Грудная и сердечно- сосудистая хирургия. – 2024. –№ 3. – С. 291–301.

54. Factors associated with surgical site infection in myocardial re- vascularization: a retrospective longitudinal study / A. G. Pereira, J. M. Lopes, L. S. Pereira [et al.] // Rev. Bras. Enferm. – 2023. – Vol. 76, Suppl 4: e20230108.

55. Современные тенденции в коронарной хирургии / Р. С. Акчурин, А. А. Ширяев, В. П. Васильев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 3S. – С. 34–44.

56. Бекболот Уулу Нурболот. Состояние развития кардиохирургической службы в зарубежных странах (обзор литературы) / Бекболот Уулу Нурболот // Вопросы науки и образования. – 2024. – № 8 (180). – С. 19–29.

57. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Е. Б. Милиевская, В. В. Прянишников [и др.]. – М. : НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2023. – 344 с.

58. Infection of Transcatheter Valvular Devices / T. Hatab, S. Zaid, S. J. Thakkar [et al.] // Curr. Cardiol. Reports. – 2024. – Vol. 26 (7). – P. 767–775.

59. Ali, J. M. Minimally invasive cardiac surgery - a Fad or the Future? / J. M. Ali, Y. Abu-Omar // J. Thorac. Dis. – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 1882–1885.

60. Результаты кардиохирургических вмешательств у пациентов старшей возрастной группы» / П. А. Хазов, А. В. Гурщенков, А. Д. Майстренко [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 28–37.

61. An Analysis of 400 Sternal Wound Reconstructions at a Single Institution: Bacterial Pathogens Vary with Time / K.

Kuonqui, A. S. Levy, J. R. Tiao [et al.] // Ann. Plastic Surg. – 2022. – Vol. 88 (3 Suppl 3): S190–S193.

62. Risk Factors Associated with an Increased Risk of Deep Sternal Wound Infections in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting and Heart Defect Surgery / M. Vitartaitė, D. Vaičiulytė, J. Venclovienė [et al.] // Heart Surg Forum. – 2021. – Vol. 24 (4): E741-E745.

63. Cardiovalve in mitral valve position - Additional solution for valve replacement / M. Sherif, S. H. Sündermann, F. Maisano [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2022. – Vol. 9: 960849.

64. Corbisiero, D. The The Gallant™ system heart rhythm management device: making a connection / D. Corbisiero, R. Muller // Future Cardiol. – 2022. – Vol. 18 (8). – P. 605–614.

65. Robot-Assisted Repair of Atrial Septal Defect: A Comparison of Beating and Non-Beating Heart Surgery / T. Yun, H. Kim, B. Sohn [et al.] // J. Chest. Surg. – 2022. – Vol. 55 (1). – P. 55–60.

66. Регенеративная медицина и малоинвазивные технологии в кардиохирургии / Е. В. Галицына, О. С. Кузнецова, Е. А. Куликова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 4. – С. 164–193.

67. Durko, A. P. Tissue Engineered Materials in Cardiovascular Surgery: The Surgeon's Perspective / A. P. Durko, M. H. Yacoub, J. Kluin // Front. Cardiovasc. Med. – 2020. – Vol. 7. – P. 55.

68. Mathew, P. Prosthetic Heart Valve. 2023 Jul 24. / P. Mathew, A. Kanmanthareddy // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30725672.

69. Heart Disease Epidemiology / J. S. Aluru, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // Med. Sci. – 2022. – Vol. 10. – P. 32.

70. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research / K. M. Kim, A. Arghami, R. Habib [et al.] Ann. Thorac. Surg. – 2023. – Vol. 115 (3). – P. 566–574.

71. Хирургическое лечение пациентов с приобретенными пороками сердца в Российской Федерации (1996–2020 гг.) / Л. А. Бокерия, Е. Б. Милиевская, И. Н. Ступаков [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – №6. – С. 485–503.

72. Результаты использования каркасного ксеноперикардиального биопротеза в аортальной позиции с системой «easy change», четырехлетний опыт имплантации / К. А. Петлин, Е. А. Косовских, В. А. Томилин [и др.] // Сибирский журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 1. – С. 117–122.

73. Композитные биоплёнки на основе хитозана и поливинилового спирта как перспективный материал в реконструктивной хирургии при инфекции в кардиохирургии XXIII Ежегодная Сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. [Электронный ресурс]. –URL: https://racvs.ru/events/archive/xxiii_ezhegodnaya_sessiya_nmits_sskh_im_an_ba kuleva/kompozitnye_bioplyenki_na_osnove_khitozana_i_polivinilovogo_spirta_kak_perspektivny y_material_v_reko /

74. Применение технологии трехмерной печати при планировании тактики хирургического лечения сложных врожденных пороков сердца / В. В. Суворов, В. В. Зайцев, Д. Д. Купатадзе [и др.] // Кардиология и сердечно- сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 294–298.

75. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства. Трансплантация сердца [Электронный ресурс]. – URL: https://nephro.kz/images/download/protocols/3_TRANSPLANTATSIYA/12_tran cplantasciya_cerd sca.pdf.

76. Heart Transplantation Patient Selection. 2024 May 31 / K. N. Brown, J. Abraham, P. T. Ashline [et al.] // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30725775.

77. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 8–34.

78. Первый опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата / И. В. Абдульянов, И. М. Рахимуллин, М. Р. Гайсин [и др.] // Трансплантология. – 2020. – № 12 (4). – С. 301–310.

79. Interhospital variability in health care-associated infections and payments after durable ventricular assist device implant among Medicare beneficiaries / D.S. Likosky, G. Yang, M. Zhang [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2022. – Vol. 164 (5). – P. 1561–1568.

80. Huang, Y. H. Health care-associated infections after surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms / Y. H. Huang, T. H. Lee // J. Stroke Cerebrovasc. Dis.: the official journal of National Stroke Association. – 2024. – Vol. 33 (6): 107725.

81. Racial Health Disparity Associated With Poor Pediatric Cardiac Surgery Outcomes: A Multicentered, Cross-Sectional Study / S. P. Setty, L. C. Reynolds, V. C. Chou [et al.] // JACC. – 2024). – Vol.3 (7): 100987.

82. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в детской кардиохирургии / А. С. Набиева, Б. И. Асланов, Е. М. Шилохвостова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – № 3(84). – С. 36–41.

83. Касатов, А. В. Видовое разнообразие и биологические свойства доминантных видов возбудителей постстернотомических инфекционных осложнений в кардиохирургии / А. В. Касатов, Э. С. Горовиц // Пермский медицинский журн. – 2020. – Т. 37, № 6. – С. 33–41.

84. Назарчук, А. А. Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений, актуальные аспекты их профилактики и лечения у хирургических пациентов / А. А. Назарчук, М. А. Фаустова, С. А. Колодий // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27 (3). – С. 318–327.

85. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review / M. S. Mulani, E. E. Kamble, S. N. Kumkar [et al.] // Front. Microbiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 539.

86. Multicomponent Approaches to Reduce Multidrug-Resistant Organisms in Critical Care: Determining the Ideal Strategy / S. AlBahrani, M. Saad, J. S. Alqahtani [et al.] // J. Epidemiol. Glob. Health. – 2024. – Vol. 14 (4). – P. 1371– 1380.

87. Risk factors for sternal wound infection after median sternotomy: A nested case-control study and time-to-event analysis / X. Ma, D. Chen, J. Liu [et al.] // Int. Wound J. 2024. – Vol. 21 (7): e14965.

88. The effect of first- and third-generation prophylactic antibiotics on hospitalization and medical expenditures for cardiac surgery / S. J. Bae, I. Kim, J. Song [et al.] // J. Cardiovasc Surg. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 15.

89. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. / Salehi A. Omran, A. Karimi, S. H. Ahmadi [et al.] // BMC. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7. – P. 112 –117.

90. Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors / D. Lepelletier, S. Perron, P. Bizouarn [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2005. – Vol. 26 (5). – P. 466–472.

91. Sharma, M., Sternal surgical-site infection following coronary artery bypass graft: prevalence, microbiology, and complications during a 42-month period / M. Sharma, D. Berriel-Cass, Baran J. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 468–471.

92. Morbidity and mortality of nosocomial infection after cardiovascular surgery: a report of 1606 cases / W. L. Jiang, X. P. Hu, Z. P. Hu [et al.] // Curr. Med. Sci. – 2018. – Vol. 38 (2). – P. 329–335.

93. Surgical site infections following coronary artery bypass graft procedures: 10 years of surveillance data / D. Si, M. Rajmokan, P. Lakhan, Marquess J. [et al.] // BMC. Infect Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 318.

94. Risk factors for ventilator-associated pneumonia due to multi-drug resistant organisms after cardiac surgery in adults / M. Wang, X. Xu, S. Wu [et al.] // BMC. Cardiovasc. Dis. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 465.

95. Microbial Contamination after Cardiac Surgery in a Hospital Cardiac Surgery Ward / D. S. Damavandi, M. Javan, H. Moshashaei [et al.] // J. Med. Life. – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 342–348.

96. Mediastinitis in the intensive care unit patient: a narrative review / B. Pastene, N. Cassir, J. Tankel [et al.] // Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 26 (1). – P. 26–34.

97. Laux, C. Staphylococcus aureus Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members / C. Laux, A. Peschel, B. Krismer // Microbiol. Spectr. – 2019. – Vol. 7 (2).

98. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contribu-tions of new technologies / S. Blot, Ruppé, S. Harbarth, K. Asehnoune [et al.] // Intensive Critical Care Nursing. – 2022. – Vol. 70: 103227.

99. Nastas, A. T. The socio-economic impact of post cardiac surgery pa-tients with septic-purulent nosocomial infections / A.T. Nastas // Res. J. – 2018. – Vol. 66. – P. 166–171

100. Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием хирургической и онкологической помощи» / Г. Г. Бадамшина, В. Б. Зиатдинов, Л. М. Фатхутдинова [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 151–155

101. Малышенко, А. А. Активное эпидемиологическое наблюдение – залог эффективной профилактики инфекции в детской хирургии» / А. А. Малышенко, Б. И. Асланов, В. В. Нечаев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – № 17. – С. 76 – 80

102. Гнойно-септические осложнения хирургической патологии органов средостения / А. М. Морозов, В. А. Кадыков, Э. М. Аскеров [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – Т. 13 (2). – С. 82–87.

103. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease / X. Yu, M. Chen, X. Liu [et al.] // BMC. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 64.

104. Риск – базовая концепция эпидемиологии / Е. Д. Савилов, С. Н. Шугаева, Н. И. Брико, С. И. Колесников // Вестн. Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 54–60.

105. Риски инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: проблемы и подводные камни / Н. И. Шулакова, А. В. Тутельян, В. В. Малеев, В. Г. Акимкин // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 104–114.

106. Брусина, Е. Б. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент) / Е. Б. Брусина, О. Л. Барбараш // Медицинский альманах. – 2015. – № 5 (40). – С. 22–25.

107. Анализ рисков в управлении научно-медицинской организацией / Д. В. Крючков, Д. В. Карась, Я. В. Данильченко А. В. Артамонова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2017. – С. 134–138.

108. Бурыкин, И. М. Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи» / И. М. Бурыкин, Г. Н. Алеева, Р. Х. Хафизьянов // Современные проблемы науки и образрвания. – 2013. – № 1. – С. 80.

109. Управление рисками / Пер. с англ. – М. : Альпина Паблишер, 2022. – 206 с.

110. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства» / А. М. Морозова, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 54–58.

111. Financial Impact of Deep Sternal Wound Infections After Coronary Surgery: A Microcosting Analysis / B. M. M. Orlandi, O. A. V. Mejia, E. M. Trindade [et al.] // Braz. J. Cardiovasc. Surg. – 2023. – Vol. 38 (5): e20220261

112. Мирходжаев, И. И. Профилактика и хирургическое лечение стерномедиастинита после кардиохирургических операций / И. И. Мирходжаев, Ф. Ф. Тураев. // Новый день в медицине. – 2020. – № 4. – С. 60– 69.

113. Knowledge, Skills, and Compliance of Nurses Related to Central Line- Associated Bloodstream Infection in the Cardiovascular Department at King Faisal Hospital and Research Centre, Riyadh / V. Perumal, Y. Abdulrhman Alheraish, M. Shahzad [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (10): e30597.

114. Improving outcomes and reducing costs by modular training in infection control in a resource-limited setting / S. Singh, R. K. Kumar, K. R. Sundaram [et al.] // Int. J. Qual. Health Care. – 2012. – Vol. 24 (6). – P. 641–648.

115. Randomized, multicenter trial comparing sternotomy closure with rigid plate fixation to wire cerclage / K. B. Allen, V. H. Thourani, Y. Naka [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – Vol. 153 (4). – P. 888–896.e1.

116. Желнина, Т. П. Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Т. П. Желнина, Е. Б. Брусина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019.

№ 3. – С. 84–88.

117. Локальный микробиологический мониторинг в отделениях анестезиологии и реанимации Гродненской университетской клиники / П. Н. Янчевский, М. В. Ершова, Н. Н. Чернова, Р. В. Янович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 73– 79.

118. Friedman, N. D. An alternative scoring system to predict risk for surgical site infection complicating coronary artery bypass graft surgery / N. D. Friedman, A. I. Bull, P. I. Russo // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2007. – Vol. 28 (10). – P. 1162–1168.

119. Анализ рисков в управлении научно-медицинской организацией / Д. В. Крючков, Д. В. Карась, Я. В. Данильченко А. В. Артамонова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2017. – С. 134–138.

120. Суворов, В. В. Профилактика стернальной инфекции у кардиохирургических пациентов : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.26 / В. В. Суворов. – СПб., 2018. – 26 с.

121. Establishment and Validation of a Nomogram to Predict Hospital-Acquired Infection in Elderly Patients After Cardiac Surgery / Y. Gao, C. Wang, Y. Wang [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2022. – Vol. 17. – P. 141–150.

122. Risk factors for and incidence of hospital-acquired infections after cardiac surgery in children with congenital heart disease: a single center experience / N. Cındık, M. Gökdemir, M. Çelik [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 2023. – Vol. 65. – P. 769–777.

123. The risk factors analysis and establishment of an early warning model for healthcare-associated infections after pediatric cardiac surgery: A STROBE- compliant observational study / L. Meng, J. Li, Y. He [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99 (49): e23324.

124. Голубкова, А. А. Особенности гнойно-септических инфекций у пациентов с тяжёлой ожоговой травмой / А. А. Голубкова, Ю. Ю. Кутлаева, В. А. Багин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – № 5. – С. 214–223.

125. Masud, F. Preventing healthcare-associated infections in cardiac surgical patients as a hallmark of excellence / F. Masud, D. Vykoukal // Methodist DeBakey Ccardiovasc. J. – 2011. – Vol. 7 (2). – P. 48–50.

126. Understanding and Addressing Variation in Health Care-Associated Infections After Durable Ventricular Assist Device Therapy: Protocol for a Mixed Methods Study / P. P. Chandanabhumma, M. D. Fetters, F. D. Pagani [et al.] // [published correction appears in JMIR Res Protoc. 2020 Jun 11;9(6):e18324. doi: 10.2196/18324] [published correction appears in JMIR Res Protoc. 2022 Jun 23;11(6):e39663. doi: 10.2196/39663]. JMIR Res Protoc. 2020;9(1): e14701. Published 2020 Jan 7. doi:10.2196/14701

127. Surgical site infections in Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis / A. Maleknejad, D. Nastyar, M. Badakhsh [et al.] // Infectious diseases (London, England). – 2019. – Vol. 51 (10). – P. 719–729.

128. Инфекции области хирургического вмешательства в кардиохирургии. результаты собственных исследований / Е. А. Цой, Л. П. Зуева, С. М. Микаелян, Б. М. Тайц // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 52–56.

129. Novel Method to Flag Cardiac Implantable Device Infections by Integrating Text Mining With Structured Data in the Veterans Health Administration's Electronic Medical Record / H. J. Mull, K. L. Stolzmann, M. H. Shin [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3 (9): e2012264

130. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Pediatric Cardiac Surgery-Simple Is Better / J. Burzyńska, R. Jaworski, B. Maruszewski [et al.] // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 66.

131. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical

pathway: a worldwide cross-sectional survey / M. Sartelli, F. M. Labricciosa, F. Coccolini [et al.] // World J. Emergency Surgery : WJES. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 17.

132. Strategies for Effective Infection Prevention Programs: Structures, Processes, and Funding / S. Dhar, A. L. Sandhu, A. Valyko [et al.] // Infectious Disease Clinics North America. – 2021. – Vol. 35 (3). – P. 531–551.

133. Опыт перехода на риск-ориентированную модель системы менеджмента качества медицинской организации / Г. В. Артамонова, Д. В. Крючков, Е. А. Бацина [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. № 6. – С. 309–315.

134. Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определений случая: методическое руководство / Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ). – М., 2023. – 52 с.

135. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline- PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain / G. V. Asokan, T. Ramadhan, E. Ahmed, H. Sanad // Oman. Med. J. – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 184–193.

136. Разработка и применение системы стандартных операционных процедур в медицинской организации как инструмента обеспечения безопасности медицинской деятельности / Л. С. Фатхуллина, Т. В. Гололобова, О. Ю. Александрова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2020. – № 1-2. – С. 43–51.

137. Методологические подходы к внедрению системы контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях / И. А. Железнякова, Ю. В. Серяпина, И. А. Михайлов [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. – № 4 (42). – С. 13–20.

138. Малышенко, А. А. Риск-ориентированный подход в профилактике инфекций в области хирургического вмешательства в детской хирургии / А. А. Малышенко // Пермский медицинский журн. – 2017. –№ 4. – С. 18 – 23.

139. Эпидемиологическая диагностика – основа риск-ориентированных технологий профилактики госпитальных инфекций» / Л. П. Зуева, Б. И. Асланов, К. Д. Васильев [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 5. – С. 69–73

140. Кузьменко, С. А. Факторы риска инфицирования Klebsiella pneumoniae пациентов детских медицинских организаций» / С. А. Кузьменко, М. А. Шмакова, Е. Б. Брусина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2020. – №. 2. – С. 40–47.

141. Захватова, А. С. Прогностическая модель развития инфекций кровотока для совершенствования эпидемиологического наблюдения и риск- ориентированных технологий профилактики : дис. … канд. мед. наук: 3.2.2. / А. С. Захватова. – СПб., 2022. – 142 с.

142. Кукаркина, В. А. Риск-ориентированный подход к профилактике туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, и их иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок : дис. ... кандидата медицинских наук: 3.2.2. / В. А. Кукаркина. – СПб., 2022. – 142 с.

143. Малашенко, А. А. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в детской хирургии : дис канд. мед. Наук : 14.02.02 / А. А. Малашенко. – СПб., 2019. – 156 с.

REFERENCES

1. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Compendium / Rosstat. – M., 2023. – 179 p.

2. Tsoi, E. R. Assessment of the Probability of Surgical Site Infections Development Depending on the NNIS Integral Indicator in Trauma and Surgical Patients / E. R. Tsoi, E. A. Garbaruk, S. A. Breger // Mechnikov Readings. April 24-25, 2019. – St. Petersburg, 2019. – P. 276–277.

3. Financial Impact of Deep Sternal Wound Infections After Coronary Surgery: A Microcosting Analysis / B. M. M. Orlandi, O. A. V. Mejia, E. M. Trindade [et al.] // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 38 (5): e20220261.

4. Li, H. Extensive analysis of risk factors associated with surgical site infections post-cardiothoracic open surgery / H. Li, X. Zheng, J. Gao // International Wound Journal. – 2024. – Vol. 21 (3): e14842.

5. Brusina, E. B. Risk Management of Healthcare-Associated Infections / E. B. Brusina, O. L. Barbarash // Medical Almanac. – 2015. – No. 5 (40). – P. 22–25.

6. Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level. – Geneva: World Health Organization, 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. Nabiyeva, A. S. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections in Pediatric Cardiac Surgery / A. S. Nabiyeva, B. I. Aslanov, A. V. Nokhrin // Public Health and Life Environment - ZNiSO. – 2022. – Vol. 30, No. 11. – P. 69–75.

8. Liu, Z. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery / Z. Liu, X. Zhang, Q. Zhai // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100 (4): e24162.

9. Russkikh, A. A. Optimization of the Management System for the Epidemic Process of Healthcare-Associated Pneumonias in Intensive Care Units During the COVID-19 Pandemic / A. A. Russkikh, N. V. Lukyanenko // Sanitary Doctor. – 2025. – Vol. 22, No. 3(254). – P. 169–180.

10. Song, Y. Risk factors for ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / Y. Song, J. Gu, J. Yang // Asian Journal of Surgery. – 2024. – Vol. 47 (2). – P. 1279–1280.

11. Surgical Treatment of Sternal Osteomyelitis and Sternal Wound Infection Following Cardiac Surgery / A. A. Shevchenko, K. P. Topalov, N. G. Zhila [et al.] // Surgery. The Journal Named after N.I. Pirogov. – 2021. – No. 9. – P. 34–39.

12. Zukowska, A. Surgical Site Infection in Cardiac Surgery / A. Zukowska, M. Zukowski // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11 (23): 6991.

13. Stepin, A. V. Modifiable Risk Factors and Modern Approaches to Prevention of Surgical Site Infection in Cardiac Surgery / A. V. Stepin // Clinical and Experimental Surgery. The Journal Named after Academician B.V. Petrovsky. – 2022. – Vol. 10, No. 2. – P. 126–133.

14. The association of intraoperative and early postoperative events with risk of pneumonia following cardiac surgery / N. M. Barnett, D. R. Liesman, R. J. Strobel [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 168 (4). – P. 1144-1154.e3.

15. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prevention. Part 2. Basic Provisions / E. B. Brusina, L. P. Zuyeva, O. V. Kovalishina [et al.] // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2018. No. 6. – P. 4–10.

16. Healthcare-Associated Infections: Current State of the Problem and Prospects / V. G. Akimkin, E. B. Brusina, N. I. Briko, A. V. Tutelyan // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2024. – Vol. 79, No. 5. – P. 406–415.

17. Shmakova, M. A. Bacteria of the Genus Acinetobacter as Nosocomial Pathogens: Epidemiological Features / M. A. Shmakova // Fundamental and Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 4, No. 1. – P. 66–72.

18. Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta-analysis / S. Raoofi, Pashazadeh Kan F., S. Rafiei [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18 (1): e0274248.

19. Brusina, E. B. Healthcare-Associated Infections in Surgery: Trends and Prospects for Prevention / E. B. Brusina, O. V. Kovalishina, A. M. Tsigelnik // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2017. No. 4. – P. 73–80.

20. Sergevnin, V. I. Frequency and Risk Factors of Purulent-Septic Infections in Adults After Various Types of Open Heart Surgery / V. I. Sergevnin, L. G. Kudryavtseva, A. I. Zolotukhina // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2020. – No. 5. – P. 34–40.

21. State Report "On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2023"

[Electronic resource]. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779

22. Healthcare-Associated Infections. A Modern View on the Problem (Literature Review) / A. M. Morozov, A. D. Morozova, M. A. Belyak [et al.] // Bulletin of New Medical Technologies. – 2022. – Vol. 16, No. 4. – P. 107–116.

23. Akimkin, V. G. Optimization of the System of Measures to Combat and Prevent Healthcare-Associated Infections in the Russian Federation / V. G. Akimkin // Bulletin of VSHOUZ. – 2018. – No. 1 (11). – P. 17–26.

24. The first WHO global survey on infection prevention and control in health-care facilities / S. Tomczyk, A. Twyman, M. E. A. de Kraker [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22. – P. 845–856.

25. Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals / S. S. Magill, E. O'Leary, S. J. Janelle [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379 (18). – P. 1732–1744.

26. Trends in health care-associated infections in acute care hospitals in Canada: an analysis of repeated point-prevalence surveys / R. Mitchell, G. Taylor, W. Rudnick [et al.] // CMAJ. – 2019. – Vol. 191: E981-E988.

27. Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook [Electronic resource] / World Health Organization, 2024. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240101456

28. Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges / F. Howroyd, C. Chacko, A. MacDuff [et al.] // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15 (1): 6447.

29. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial / P. Seguin, B. Laviolle, C. Dahyot-Fizelier [et al.] // Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 42. – P. 1–8.

30. Papazian, L. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review / L. Papazian, M. Klompas, C. E. Luyt // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46. – P. 888–906.

31. Koulenti, D. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study / D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 36. – P. 1999–2006.

32. A systematic review and meta-analysis of ventilator-associated pneumonia in adults in Asia: an analysis of national income level on incidence and etiology / A. Bonell, R. Azzarafiy, V. T. L. Huong [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 68. – P. 511–518.

33. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, adult and pediatric units, device-associated module / V. D. Rosenthal, W. Dusznska, B. E. Ider [et al.] // American Journal of Infection Control. – 2021. – Vol. 49. – P. 1267–1274.

34. Prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance of endemic healthcare-associated infections in Africa: a systematic review and meta-analysis / G. K. Bunduki, E. Masoamphambe, T. Fox [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 24. – P. 158.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Current HAI progress report [Electronic resource]. – URL: https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress-report.html (accessed Jan. 20, 2021.)

36. Global report on infection prevention and control. 2024 [Electronic resource]. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240103986

37. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis / R. Markwart, H. Saito, T. Harder [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46. – P. 1536–1551.

38. Prevalence of Central Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSI) in Intensive Care and Medical-Surgical Units / H. Toor, S. Farr, P. Savla [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (3): e22809.

39. Modelling the annual NHS costs and outcomes attributable to healthcare-associated infections in England / J. F. Guest, T. Keating, D. Gould [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10 (1): e033367.

40. OECD Strategic Public Health Planning for infectious diseases model was used. OECD; 2023 [Electronic resource]. – URL: http://oecdpublichealthexplorer.org/amr-doc/

41. Issa, M. Hand hygiene practices for prevention of health care-associated infections associated with admitted infectious patients in the emergency department: a systematic review / M. Issa, S. S. Dunne, C. P. Dunne // Irish Journal of Medical Science. – 2023. – Vol. 192 (2). – P. 871–899.

42. Stewart, S. Impact of healthcare-associated infection on length of stay / S. Stewart, C. Robertson, J. Pan [et al.] // Journal of Hospital Infection. – 2021. – Vol. 114. – P. 23–31.

43. Improving the System for Prevention of Healthcare-Associated Infections and Combating Antibiotic Resistance Based on Optimizing the Interaction of Participants in the Diagnostic and Treatment Process / Y. E. Abramov, A. B. Timurziyeva, O. A. Orlova [et al.] // Public Health and Life Environment. – 2023. – No. 31 (8). – P. 88–97.

44. Naygovzina, N. B. Optimization of the System of Measures to Combat and Prevent Healthcare-Associated Infections in the Russian Federation / N. B. Naygovzina, A. Y. Popova, E. E. Biryukova // ORGZDRAV: News. Opinion. Training. Bulletin of VSHOUZ. – 2018. – Vol. 1, No. 11. – P. 17–26.

45. New Technologies in the Complex of Measures for Non-Specific Prevention of Healthcare-Associated Infections / O. A. Orlova, N. A. Yumtsunova, T. A. Semenenko [et al.] // Hygiene and Sanitation. – 2020. – No. 10. – P. 1055–1060.

46. Briko, N. I. Theoretical Generalizations in Epidemiology: From History to Modernity / N. I. Briko // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2018. – Vol. 17, No. 5. P. 5–16.

47. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update / M. S. Calderwood, D. J. Anderson, D. W. Bratzler [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2023. – Vol. 44 (5). – P. 695–720.

48. Interdisciplinary Infection Prevention and Control Bundle in Neurosurgical Patients: Results of a Prospective Cohort Study / J. Koch, S. Saydan, F. Schwab [et al.] // Neurosurgery. – 2023. – Vol. 93 (4). – P. 835–846.

49. The effect of an infection control guideline on the incidence of ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care units / A. Safavi, S. Molavynejad, M. Rashidi [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 198.

50. Electronic Version of the Information Module of the Medical History in Surgical Pathology / M. G. Darina, K. N. Movchan, B. S. Artushin [et al.] // Scientific Notes of the Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2019. – Vol. 26, No. 2. – P. 41–46.

51. Chen, C. Enhancing Nosocomial Infection Control through the Implementation of High-Quality Nursing Practices / C. Chen, J. Liu // Alternative Therapies in Health and Medicine. – 2024. – Vol. 30 (8). – P. 300–305.

52. Provision of High-Tech Medical Care in "Cardiovascular Surgery" to Residents of the Subjects of the Russian Federation in 2021 / E. Z. Golukhova, V. Y. Semenov, E. B. Milievskaya [et al.] // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2023. – Vol. 12, No. 2. – P. 77–87.

53. Surgical and Interventional Treatment of Patients with Coronary Artery Disease in the Russian Federation (Statistics: 1996–2022) / L. A. Bockeria, V. Y. Semenov, E. B. Milievskaya [et al.] // Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2024. – No. 3. – P. 291–301.

54. Factors associated with surgical site infection in myocardial revascularization: a retrospective longitudinal study / A. G. Pereira, J. M. Lopes, L. S. Pereira [et al.] // Revista Brasileira de Enfermagem. – 2023. – Vol. 76, Suppl 4: e20230108.

55. Current Trends in Coronary Surgery / R. S. Akchurin, A. A. Shiryaev, V. P. Vasilyev [et al.] // Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery. – 2017. – Vol. 21, No. 3S. – P. 34–44.

56. Bekbolot Uulu Nurboolot. State of Development of Cardiac Surgery Services in Foreign Countries (Literature Review) // Science and Education Issues. – 2024. – No. 8 (180). – P. 19–29.

57. Cardiovascular Surgery – 2022. Diseases and Congenital Anomalies of the Circulatory System / L. A. Bockeria, E. B. Milievskaya, V. V. Pryanishnikov [et al.]. – M.: A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 2023. – 344 p.

58. Infection of Transcatheter Valvular Devices / T. Hatab, S.

Zaid, S. J. Thakkar [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2024. – Vol. 26 (7). – P. 767–775.

59. Ali, J. M. Minimally invasive cardiac surgery - a Fad or the Future? / J. M. Ali, Y. Abu-Omar // Journal of Thoracic Disease. – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 1882–1885.

60. Results of Cardiac Surgical Interventions in Elderly Patients / P. A. Khazov, A. V. Gurshchenkov, A. D. Maystrenko [et al.] // Cardiology in Belarus. – 2022. – Vol. 14, No. 1. – P. 28–37.

61. An Analysis of 400 Sternal Wound Reconstructions at a Single Institution: Bacterial Pathogens Vary with Time / K. Kuonqui, A. S. Levy, J. R. Tiao [et al.] // Annals of Plastic Surgery. – 2022. – Vol. 88 (3 Suppl 3): S190–S193.

62. Risk Factors Associated with an Increased Risk of Deep Sternal Wound Infections in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting and Heart Defect Surgery / M. Vitartaitė, D. Vaičiulytė, J. Venclovienė [et al.] // Heart Surgery Forum. – 2021. – Vol. 24 (4): E741-E745.

63. Cardiovalve in mitral valve position - Additional solution for valve replacement / M. Sherif, S. H. Sündermann, F. Maisano [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9: 960849.

64. Corbisiero, D. The Gallant™ system heart rhythm management device: making a connection / D. Corbisiero, R. Muller // Future Cardiology. – 2022. – Vol. 18 (8). – P. 605–614.

65. Robot-Assisted Repair of Atrial Septal Defect: A Comparison of Beating and Non-Beating Heart Surgery / T. Yun, H. Kim, B. Sohn [et al.] // Journal of Chest Surgery. – 2022. – Vol. 55 (1). – P. 55–60.

66. Regenerative Medicine and Minimally Invasive Technologies in Cardiac Surgery / E. V. Galitsyna, O. S. Kuznetsova, E. A. Kulikova [et al.] // Current Problems of Healthcare and Medical Statistics. – 2023. – No. 4. – P. 164–193.

67. Durko, A. P. Tissue Engineered Materials in Cardiovascular Surgery: The Surgeon's Perspective / A. P. Durko, M. H. Yacoub, J. Kluin // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 55.

68. Mathew, P. Prosthetic Heart Valve. 2023 Jul 24. / P. Mathew, A. Kanmanthareddy // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30725672.

69. Heart Disease Epidemiology / J. S. Aluru, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // Medical Sciences. – 2022. – Vol. 10. – P. 32.

70. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research / K. M. Kim, A. Arghami, R. Habib [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2023. – Vol. 115 (3). – P. 566–574.

71. Surgical Treatment of Patients with Acquired Heart Valvular Diseases in the Russian Federation (1996–2020) / L. A. Bockeria, E. B. Milievskaya, I. N. Stupakov [et al.] // Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2021. – No. 6. – P. 485–503.

72. Results of Using a Stented Xenopericardial Bioprosthesis in the Aortic Position with the "Easy Change" System, Four-Year Implantation Experience / K. A. Petlin, E. A. Kosovskikh, V. A. Tomilin [et al.] // Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2021. – Vol. 36, No. 1. – P. 117–122.

73. Composite Chitosan and Polyvinyl Alcohol-Based Biofilms as a Promising Material in Reconstructive Surgery for Infection in Cardiac Surgery. XXIII Annual Session of the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery [Electronic resource]. – URL: https://racvs.ru/events/archive/xxiii_ezhegodnaya_sessiya_nmits_sskh_im_an_bakuleva/kompozitnye_bioplenki_na_osnove_khitozana_i_polivinilovogo_spirta_kak_perspektivnyy_material_v_reko/

74. Application of 3D Printing Technology in Planning Surgical Tactics for Complex Congenital Heart Defects / V. V. Suvorov, V. V. Zaitsev, D. D. Kupatadze [et al.] // Cardiology and Cardiovascular Surgery. – 2020. – Vol. 13, No. 4. – P. 294–298.

75. Clinical Protocol for Surgical and Diagnostic Intervention. Heart Transplantation [Electronic resource]. – URL: https://nephro.kz/images/download/protocols/3_TRANSPLANTATSIYA/12_transplantatsiya_cerdsca.pdf

76. Heart Transplantation Patient Selection. 2024 May 31 / K. N. Brown, J. Abraham, P. T. Ashline [et al.] // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30725775.

77. Gautier, S. V. Organ Donation and Transplantation in the Russian Federation in 2020. XIII Report of the Register of the Russian Transplant Society / S. V. Gautier, S. M. Khomyakov // Bulletin of Transplantology and Artificial Organs. – 2021. – Vol. 23, No. 3. – P. 8–34.

78. First Experience with Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Primary Cardiac Allograft Dysfunction / I. V. Abdulyanov, I. M. Rakhimullin, M. R. Gaysin [et al.] // Transplantologiya. – 2020. – No. 12 (4). – P. 301–310.

79. Interhospital variability in health care-associated infections and payments after durable ventricular assist device implant among Medicare beneficiaries / D.S. Likosky, G. Yang, M. Zhang [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2022. – Vol. 164 (5). – P. 1561–1568.

80. Huang, Y. H. Health care-associated infections after surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms / Y. H. Huang, T. H. Lee // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the official journal of National Stroke Association. – 2024. – Vol. 33 (6): 107725.

81. Racial Health Disparity Associated With Poor Pediatric Cardiac Surgery Outcomes: A Multicentered, Cross-Sectional Study / S. P. Setty, L. C. Reynolds, V. C. Chou [et al.] // JACC. – 2024. – Vol.3 (7): 100987.

82. Epidemiological Characteristics of Healthcare-Associated Infections in Pediatric Cardiac Surgery / A. S. Nabiyeva, B. I. Aslanov, E. M. Shilokhvostova [et al.] // Preventive and Clinical Medicine. – 2022. – No. 3(84). – P. 36–41.

83. Kasatov, A. V. Species Diversity and Biological Properties of Dominant Pathogens of Post-sternotomy Infectious Complications in Cardiac Surgery / A. V. Kasatov, E. S. Gorovits // Perm Medical Journal. – 2020. – Vol. 37, No. 6. – P. 33–41.

84. Nazarchuk, A. A. Microbiological Characteristics of Infectious Complications, Current Aspects of Their Prevention and Treatment in Surgical Patients / A. A. Nazarchuk, M. A. Faustova, S. A. Kolodiy // News of Surgery. – 2019. – Vol. 27 (3). – P. 318–327.

85. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review / M. S. Mulani, E. E. Kamble, S. N. Kumkar [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 539.

86. Multicomponent Approaches to Reduce Multidrug-Resistant Organisms in Critical Care: Determining the Ideal Strategy / S. AlBahrani, M. Saad, J. S. Alqahtani [et al.] // Journal of Epidemiology and Global Health. – 2024. – Vol. 14 (4). – P. 1371–1380.

87. Risk factors for sternal wound infection after median sternotomy: A nested case-control study and time-to-event analysis / X. Ma, D. Chen, J. Liu [et al.] // International Wound Journal. 2024. – Vol. 21 (7): e14965.

88. The effect of first- and third-generation prophylactic antibiotics on hospitalization and medical expenditures for cardiac surgery / S. J. Bae, I. Kim, J. Song [et al.] // Journal of Cardiovascular Surgery. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 15.

89. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality / A. Salehi Omran, A. Karimi, S. H. Ahmadi [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 7. – P. 112–117.

90. Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors / D. Lepelletier, S. Perron, P. Bizouarn [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2005. – Vol. 26 (5). – P. 466–472.

91. Sharma, M., Sternal surgical-site infection following coronary artery bypass graft: prevalence, microbiology, and complications during a 42-month period / M. Sharma, D. Berriel-Cass, J. Baran // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 468–471.

92. Morbidity and mortality of nosocomial infection after cardiovascular surgery: a report of 1606 cases / W. L. Jiang, X. P. Hu, Z. P. Hu [et al.] // Current Medical Sciences. – 2018. – Vol. 38 (2). – P. 329–335.

93. Surgical site infections following coronary artery bypass graft procedures: 10 years of surveillance data / D. Si, M. Rajmokan, P. Lakhan, J. Marquess [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14. – P. 318.

94. Risk factors for ventilator-associated pneumonia due to multi-drug resistant organisms after cardiac surgery in adults / M.

Wang, X. Xu, S. Wu [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 465.

95. Microbial Contamination after Cardiac Surgery in a Hospital Cardiac Surgery Ward / D. S. Damavandi, M. Javan, H. Moshashaei [et al.] // Journal of Medicine and Life. – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 342–348.

96. Mediastinitis in the intensive care unit patient: a narrative review / B. Pastene, N. Cassir, J. Tankel [et al.] // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 26 (1). – P. 26–34.

97. Laux, C. Staphylococcus aureus Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members / C. Laux, A. Peschel, B. Krismer // Microbiology Spectrum. – 2019. – Vol. 7 (2).

98. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies / S. Blot, E. Ruppé, S. Harbarth, K. Asehnoune [et al.] // Intensive and Critical Care Nursing. – 2022. – Vol. 70: 103227.

99. Nastas, A. T. The socio-economic impact of post cardiac surgery patients with septic-purulent nosocomial infections / A.T. Nastas // Research Journal. – 2018. – Vol. 66. – P. 166–171.

100. Clinical and Epidemiological Features of the Morbidity of Infections Associated with Surgical and Oncological Care / G. G. Badamshina, V. B. Ziatdinov, L. M. Fatkhutdinova [et al.] // Creative Surgery and Oncology. – 2019. – Vol. 9, No. 2. – P. 151–155.

101. Malyshenko, A. A. Active Epidemiological Surveillance as the Key to Effective Infection Prevention in Pediatric Surgery / A. A. Malyshenko, B. I. Aslanov, V. V. Nechaev // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2018. – No. 17. – P. 76–80.

102. Purulent-Septic Complications of Surgical Pathology of the Mediastinal Organs / A. M. Morozov, V. A. Kadykov, E. M. Askerov [et al.] // Bulletin of the REAVIZ Medical Institute. Rehabilitation, Doctor and Health. – 2023. – Vol. 13 (2). – P. 82–87.

103. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease / X. Yu, M. Chen, X. Liu [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 64.

104. Risk - The Basic Concept of Epidemiology / E. D. Savilov, S. N. Shugaeva, N. I. Briko, S. I. Kolesnikov // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2019. – Vol. 74, No. 1. – P. 54–60.

105. Risks of Healthcare-Associated Infections: Problems and Pitfalls / N. I. Shulakova, A. V. Tutelyan, V. V. Maleev, V. G. Akimkin // Health Risk Analysis. – 2023. – No. 2. – P. 104–114.

106. Brusina, E. B. Risk Management of Healthcare-Associated Infections / E. B. Brusina, O. L. Barbarash // Medical Almanac. – 2015. – No. 5 (40). – P. 22–25.

107. Risk Analysis in the Management of a Scientific-Medical Organization / D. V. Kryuchkov, D. V. Karas, Y. V. Danilchenko, A. V. Artamonova // Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. – 2017. – P. 134–138.

108. Burykin, I. M. Risk Management in the Healthcare System as the Basis for the Safety of Medical Care / I. M. Burykin, G. N. Aleeva, R. H. Khafizyanov // Modern Problems of Science and Education. – 2013. – No. 1. – P. 80.

109. Risk Management / Transl. from English. – M.: Alpina Publisher, 2022. – 206 p.

110. Diagnosis and Prevention of Infectious Complications of the Surgical Site / A. M. Morozova, A. N. Sergeev, N. A. Sergeev [et al.] // Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2021. – Vol. 26, No. 1. – P. 54–58.

111. Financial Impact of Deep Sternal Wound Infections After Coronary Surgery: A Microcosting Analysis / B. M. M. Orlandi, O. A. V. Mejia, E. M. Trindade [et al.] // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 38 (5): e20220261.

112. Mirkhodzhaev, I. I. Prevention and Surgical Treatment of Sternal Wound Infection After Cardiac Surgery / I. I. Mirkhodzhaev, F. F. Turayev. // New Day in Medicine. – 2020. – No. 4. – P. 60–69.

113. Knowledge, Skills, and Compliance of Nurses Related to Central Line-Associated Bloodstream Infection in the Cardiovascular Department at King Faisal Hospital and Research Centre, Riyadh / V. Perumal, Y. Abdulrhman Alheraish, M. Shahzad [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (10): e30597.

114. Improving outcomes and reducing costs by modular training in infection control in a resource-limited setting / S. Singh, R. K. Kumar, K. R. Sundaram [et al.] // International Journal for Quality in Health Care. – 2012. – Vol. 24 (6). – P. 641–648.

115. Randomized, multicenter trial comparing sternotomy closure with rigid plate fixation to wire cerclage / K. B. Allen, V. H. Thourani, Y. Naka [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153 (4). – P. 888-896.e1.

116. Zhelnina, T. P. Effectiveness of Epidemiological Monitoring in the Prevention of Healthcare-Associated Infections / T. P. Zhelnina, E. B. Brusina // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2019. No. 3. – P. 84–88.

117. Local Microbiological Monitoring in the Anesthesiology and Intensive Care Departments of the Grodno University Clinic / P. N. Yancevsky, M. V. Ershova, N. N. Chernova, R. V. Yanovich // Journal of the Grodno State Medical University. – 2022. – Vol. 20, No. 1. – P. 73–79.

118. Friedman, N. D. An alternative scoring system to predict risk for surgical site infection complicating coronary artery bypass graft surgery / N. D. Friedman, A. I. Bull, P. I. Russo // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2007. – Vol. 28 (10). – P. 1162–1168.

119. Risk Analysis in the Management of a Scientific-Medical Organization / D. V. Kryuchkov, D. V. Karas, Y. V. Danilchenko, A. V. Artamonova // Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. – 2017. – P. 134–138.

120. Suvorov, V. V. Prevention of Sternal Infection in Cardiac Surgery Patients: abstract of the dissertation ... Candidate of Medical Sciences: 14.01.26 / V. V. Suvorov. – St. Petersburg, 2018. – 26 p.

121. Establishment and Validation of a Nomogram to Predict Hospital-Acquired Infection in Elderly Patients After Cardiac Surgery / Y. Gao, C. Wang, Y. Wang [et al.] // Clinical Interventions in Aging. – 2022. – Vol. 17. – P. 141–150.

122. Risk factors for and incidence of hospital-acquired infections after cardiac surgery in children with congenital heart disease: a single center experience / N. Cındık, M. Gökdemir, M. Çelik [et al.] // Turkish Journal of Pediatrics. – 2023. – Vol. 65. – P. 769–777.

123. The risk factors analysis and establishment of an early warning model for healthcare-associated infections after pediatric cardiac surgery: A STROBE-compliant observational study / L. Meng, J. Li, Y. He [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99 (49): e23324.

124. Golubkova, A. A. Features of Purulent-Septic Infections in Patients with Severe Burn Injury / A. A. Golubkova, Y. Y. Kutlakaeva, V. A. Bagin // Epidemiology and Infectious Diseases. – 2021. – No. 5. – P. 214–223.

125. Masud, F. Preventing healthcare-associated infections in cardiac surgical patients as a hallmark of excellence / F. Masud, D. Vykoukal // Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. – 2011. – Vol. 7 (2). – P. 48–50.

126. Understanding and Addressing Variation in Health Care-Associated Infections After Durable Ventricular Assist Device Therapy: Protocol for a Mixed Methods Study / P. P. Chandanabhumma, M. D. Fetters, F. D. Pagani [et al.] // JMIR Research Protocols. 2020;9(1):e14701. Published 2020 Jan 7. doi:10.2196/14701

127. Surgical site infections in Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis / A. Maleknejad, D. Nastyar, M. Badakhsh [et al.] // Infectious diseases (London, England). – 2019. – Vol. 51 (10). – P. 719–729.

128. Surgical Site Infections in Cardiac Surgery. Results of Own Research / E. A. Tsoi, L. P. Zuyeva, S. M. Mikayelyan, B. M. Taits // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 52–56.

129. Novel Method to Flag Cardiac Implantable Device Infections by Integrating Text Mining With Structured Data in the Veterans Health Administration's Electronic Medical Record / H. J. Mull, K. L. Stolzmann, M. H. Shin [et al.] // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3 (9): e2012264.

130. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Pediatric Cardiac Surgery-Simple Is Better / J. Burzyńska, R. Jaworski, B. Maruszewski [et al.] // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 66.

131. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey / M. Sartelli, F. M. Labricciosa, F. Coccolini [et al.] // World Journal of Emergency Surgery: WJES. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 17.

132. Strategies for Effective Infection Prevention Programs: Structures, Processes, and Funding / S. Dhar, A. L. Sandhu, A. Valyko [et al.] // Infectious Disease Clinics of North America. – 2021. – Vol. 35 (3). – P. 531–551.

133. Experience of Transitioning to a Risk-Oriented Model of the Quality Management System in a Medical Organization / G. V. Artamonova, D. V. Kryuchkov, E. A. Batsina [et al.] // Healthcare of the Russian Federation. – 2017. No. 6. – P. 309–315.

134. Epidemiological Diagnosis of Infectious Diseases Associated with Healthcare, Based on Standard Case Definitions: Methodological Guide / Association "National Association of Specialists in Control of Infectious and Non-Infectious Diseases" (NASCIB). – M., 2023. – 52 p.

135. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain / G. V. Asokan, T. Ramadhan, E. Ahmed, H. Sanad // Oman Medical Journal. – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 184–193.

136. Development and Application of a System of Standard Operating Procedures in a Medical Organization as a Tool for Ensuring Medical Safety / L. S. Fatkhullina, T. V. Gololobova, O. Y. Alexandrova [et al.] // Problems of Standardization in Healthcare. – 2020. – No. 1-2. – P. 43–51.

137. Methodological Approaches to Implementing a Quality Control System for Medical Care in Medical Organizations / I. A. Zhelenznyakova, Y. V. Seryapina, I. A. Mikhailov [et al.] // Medical Technologies. Assessment and Choice. – 2020. – No. 4 (42). – P. 13–20.

138. Malyshenko, A. A. Risk-Oriented Approach in the Prevention of Surgical Site Infections in Pediatric Surgery / A. A. Malyshenko // Perm Medical Journal. – 2017. – No. 4. – P. 18–23.

139. Epidemiological Diagnostics as the Basis for Risk-Oriented Technologies for Prevention of Nosocomial Infections / L. P. Zuyeva, B. I. Aslanov, K. D. Vasilyev [et al.] // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2017. – No. 5. – P. 69–73.

140. Kuzmenko, S. A. Risk Factors for Klebsiella pneumoniae Infection in Patients of Pediatric Medical Organizations / S. A. Kuzmenko, M. A. Shmakova, E. B. Brusina // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020. – No. 2. – P. 40–47.

141. Zakvatova, A. S. Predictive Model for the Development of Bloodstream Infections to Improve Epidemiological Surveillance and Risk-Oriented Prevention Technologies: dissertation ... Candidate of Medical Sciences: 3.2.2. / A. S. Zakvatova. – St. Petersburg, 2022. – 142 p.

142. Kukarkina, V. A. Risk-Oriented Approach to Tuberculosis Prevention in Children Perinatally Exposed to HIV and HIV-Infected Children, and Their Immunization within the National Calendar of Preventive Vaccinations: dissertation ... Candidate of Medical Sciences: 3.2.2. / V. A. Kukarkina. – St. Petersburg, 2022. – 142 p.

143. Malashenko, A. A. Epidemiological Features of Healthcare-Associated Infections in Pediatric Surgery: dissertation ... Candidate of Medical Sciences: 14.02.02 / A. A. Malashenko. – St. Petersburg, 2019. – 156 p.

Для цитирования: *Садовников Е.Е. Характеристика эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в кардиохирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 273-290. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-273-290*

To cite: *Sadovnikov E.E. Characteristics of the epidemic process of healthcare-associated infections in cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 273-290. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-273-290*

УДК 616-08-039.35
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-291-298

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, СЕПСИСОМ, ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ И КРИЗОМ ОТТОРЖЕНИЯ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Д.Л. Шукевич, Д.Д. Карташев, Т.А. Баев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Последовательная экстракорпоральная терапия представляет собой стратегию мультиорганной поддержки при лечении критических состояний, патогенетически воздействующее на превалирующее звено органной недостаточности. В статье сообщается о редком случае применения последовательной экстракорпоральной терапии, позволившей значительно продлить жизнь пациенту с тяжелой полиорганной недостаточностью после ортотопической пересадки сердца.

Резюме

В данной статье описывается клинический случай 52-летнего мужчины с ишемической кардиомиопатией, хронической аневризмой левого желудочка, множественными рубцовыми изменениями миокарда, сахарным диабетом и постхолецистэктомическим синдром, которому была проведена ортотопическая трансплантации сердца. После операции у него развились сепсис и септический шок на фоне нозокомиальной пневмонии, панкреонекроз, почечная и острая печеночная недостаточность, кроме того, послеоперационный период осложнился развитием криза отторжения донорского сердца и тромбоэмболией легочной артерии. В процессе лечения использовались терапевтический плазмообмен, продленная заместительная почечная терапия, в том числе с использованием сорбционных колонок CytoSorb, Jafron и Toraymyxin, а также экстракорпоральная мембранная оксигенация. В результате прогрессирования гнойно-некротического процесса в забрюшинном пространстве и полиорганной недостаточности, пациент скончался, однако благодаря таргетному применению экстракорпоральных технологий удалось бороться за жизнь пациента в течение 42 суток. Последовательное применение различных методов экстракорпоральной терапии продемонстрировало свою эффективность, но необходимы дальнейшие исследования по стандартизации их применения для определения целевой группы пациентов и выбора оптимальной технологии.

Ключевые слова Отторжение сердечного трансплантата • Сепсис • Последовательная экстракорпоральная терапия

Поступила в редакцию: *20.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *02.12.2025;* ***принята к печати:*** *25.12.2025*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

A CLINICAL CASE OF SEQUENTIAL EXTRACORPOREAL THERAPY IN A PATIENT WITH MULTIPLE ORGAN FAILURE, SEPSIS, PANCREATIC NECROSIS AND REJECTION CRISIS AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

D.L. Shukevich, D.D. Kartashev, T.A. Baev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Sequential extracorporeal therapy is a multi-organ support strategy for the treatment of critical illnesses that pathogenetically addresses the underlying cause of organ failure. This article reports a rare case of sequential extracorporeal therapy, which significantly prolonged the life of a patient with severe multiple organ failure after orthotopic heart transplantation.

Для корреспонденции: *Данил Денисович Карташев, d.kartashev@ro.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Danil D. Kartashev, d.kartashev@ro.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Abstract

This article describes a clinical case of a 52-year-old man with ischemic cardiomyopathy, chronic left ventricular aneurysm, multiple myocardial cicatricial changes, diabetes mellitus and postcholecystectomy syndrome, who underwent orthotopic heart transplantation. After surgery he had developed sepsis and septic shock due to nosocomial pneumonia, pancreatic necrosis, acute renal and liver failure. Postoperative period was complicated by a crisis of rejection of the donor heart and pulmonary embolism. We used therapeutic plasma exchange, prolonged renal replacement therapy with the use of CytoSorb, Jafron and Toraymyxin sorption columns, as well as extracorporeal membrane oxygenation in the treatment process. As a result of progression of multiple organ failure, the patient died, but thanks to targeted use of extracorporeal technologies it was possible to prolonge the patient's life for 42 days. Consistent use of various methods of extracorporeal therapy has demonstrated its effectiveness, but further studies are needed to standardize their use in the aim to determine the target group of patients and select the optimal technology.

Keywords Cardiac allograft rejection • Sepsis • Sequential extracorporeal therapy

Received: *20.11.2025;* ***received in revised form:*** *02.12.2025;* ***accepted:*** *25.12.2025*

Список сокращений

ЗПТ	– заместительная почечная терапия	ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОПечН	– острая печеночная недостаточность	ЭТ	– экстракорпоральная терапия
ОПП	– острое повреждение почек	CVVHDF	– продленная вено-венозная гемодиафильтрация
ОТС	– ортотопическая трансплантации сердца	CVVHP	– продленная вено-венозная сорбция
ПОН	– полиорганная недостаточность	SET	– последовательная экстракорпоральная терапия
ТОП	– тяжелый острый панкреатит	ТРЕ	– терапевтический плазмообмен
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочных артерий		

Введение

Сепсис – это опасное для жизни состояние, при котором нерегулируемое высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию может привести к полиорганной недостаточности (ПОН) и повышению смертности [1]. Пациенты в критическом состоянии с острым повреждением почек (ОПП), связанным с сепсисом, которым требуется заместительная почечная терапия (ЗПТ), подвержены особенно высокому риску смерти [2]. Существуют различные методы экстракорпоральной терапии (ЭТ), что касается их потенциальной пользы, то существует несколько гипотез. «Гипотеза пиковой концентрации» предполагает, что во время ЭТ удаляются избыточные про- или противовоспалительные медиаторы и их концентрации в плазме снижаются до уровней ниже токсического порога [3]. «Цитокинетическая теория» о том, что удаление медиаторов воспаления из кровотока создает градиент и способствует хемотаксису лейкоцитов по направлению к инфицированным тканям [4]. Согласно теории «пороговой иммуномодуляции», медиаторы воспаления удаляются во время ЭТ из интерстиция до момента, когда некоторые каскады полностью блокируются и дальнейшее повреждение тканей и органов останавливается [5, 6]. Гипотеза «доставки медиатора» подчеркивает, что использование больших объемов замещения может увеличивать лимфоток с значительным перемещением медиаторов воспаления из интерстиция в кровеносное русло для последующего удаления [7].

Наконец, некоторые исследователи предполагают, что удаление активированных лейкоцитов напрямую или посредством перепрограммирования иммунных клеток может способствовать уменьшению степени поражения органов [8, 9]. Известные экстракорпоральные методы удаления цитокинов включают высокообъемную гемофильтрацию, использование мембран с высоким уровнем отсечки и методов адсорбции или плазмообмен [10]. При лечении критических состояний, в том числе и сепсиса существует множество целей для использования того или иного метода ЭТ, поэтому любая стратегия мультиорганной поддержки должна быть по возможности широкого спектра воздействия, но в первую очередь, она должна преследовать определенную конечную цель, патогенетически воздействуя на превалирующее звено органной недостаточности. Эта концепция получила название последовательная экстракорпоральная терапия – sequential extracorporeal therapy (SET) [11].

Клинический случай

Пациент *В.*, 52 лет с ИМТ 31.56 кг/м^3 поступил

в стационар для проведения ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Установлен диагноз: ИБС. ИКМП. Постинфарктный кардиосклероз неуточненной давности. ЧКВ ВТК. Хроническая аневризма ЛЖ. ХСН IIБ, ФК III. Из сопутствующих заболеваний – незначимый атеросклероз БЦА. ЖКБ. Состояние после холецистэктомии. ПХЭС. Полипоз толстого кишечника. Протрузии ШОП. Хр. остеохондроз. Ожирение 1 ст. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. ГЛЖ. СД 2 типа, макроангиопатия. Исходно перед операцией у пациента была дилатация левых отделов сердца (КДО 257 мл) со сниженной фракцией выброса (25%) и множественными рубцовыми изменениями миокарда.

Пациенту была выполнена ОТС биатриальным способом. Время ишемии миокарда составила 79 минут, время искусственного кровообращения 164 минуты. В послеоперационном периоде у пациента развилась двухсторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония, прогрессирование дыхательной недостаточности потребовало продленной искусственной вентиляции легких и ингаляции оксида азота (20–30 ppm). Так же отмечалась сердечно-сосудистая недостаточность, для стабилизации гемодинамики использовалась симпатомиметическая поддержка Адреналин 0,04–0,07 мкг/кг/минуту. Уровень прокальцитонина крови 10 нг/мл. Сепсис. На 7 сутки после операции на фоне ПОН появились признаки тяжелого острого панкреатита (ТОП), коллегиально принята консервативная тактика лечения.

На следующий день (8 сутки) у пациента отмечается значимое повышение уровня креатинина крови при сохраненном темпе диуреза, диагностирована 2 стадия ОПП по KDIGO [12], принято решение о проведении продленной вено-венозной гемодиафильтрации (CVVHDF) аппаратом Prismaflex с использованием oXiris set. Процедура проводилась в течение 7 часов, затем стали доступны данные биопсии миокарда: у пациента верифицирован криз гуморального отторжения донорского сердца в соответствии с определением Международного общества по трансплантации сердца и легких – ISHIT [13].

Решено отказаться от проведения CVVHDF в пользу плазмообмена. Выполнен 1-й терапевтический плазмообмен (ТРЕ) аппаратом Plasauto Sigma, объем замещенной плазмы 2,55 л. Для подавления клинически значимой продукции специфических антител проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 000 мг в/в капельно в течение 3 дней.

На 9 сутки выявлен сальниковый бурсит, панкреонекроз. Проведено дренирование сальниковой сумки под УЗИ контролем, получено 150 мл бурого отделяемого. Уровень амилазы выпота 9,60 ммоль/л, микрофлора не выделена. На 10 сутки отмечается значимое повышение прокальцитонина крови, азотистых оснований крови. С целью детоксикации проведен сеанс CVVHDF аппаратом Omni с использованием Omnifilter 1,6 м^2 в течение 19 часов.

На 14 сутки по данным повторной биопсии у пациента криз отторжения донорского сердца. Проведена пульс-терапия. С целью удаления циркулирующих антител, детоксикации проведен 2-й ТРЕ аппаратом Omni, объем замещенной плазмы составил 2,85 л.

На 18 сутки отмечается резко возникшая сердечная недостаточность, гипотония, десатурация, увеличение уровня лактата крови, что расценено как панкреатогенный шок, развитие острого вторичного панкреатита ишемического генеза на фоне течения стерильного панкреонекроза. Начата веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) с целью коррекции газового состава крови и поддержания минутного объема кровообращения. На этом фоне отменена вазопрессорная поддержка, снижена инотропная поддержка, уровень лактата крови 7,1 ммоль/л. С учетом клинико-лабораторной картины проведен сеанс CVVHDF аппаратом Prismaflex с использованием oXiris set и сорбента CytoSorb в течение 20 часов.

Верифицировано тяжелое острое повреждение печени в соответствии с определением Европейской ассоциации по изучению печени [14], отмечаются высокие значения билирубина, выраженная системная воспалительная реакция. На 20 сутки произведена замена гемофильтра, начата процедура CVVHDF аппаратом Omni с использованием Omnifilter 1,6 м^2 в течение 70 часов с добавлением сорбента CytoSorb.

На 21 сутки диагностирована тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) субсегментарных ветвей в S1 справа и в S1+2 слева, с признаками «инфаркт-пневмонии» в данных сегментах. Примечательно, что у лиц с сахарным диабетом клиническая картина ТЭЛА имеет менее выраженные клинические проявления и чаще протекает бессимптомно [15]. На 22 сутки – отлучение пациента от ЭКМО, учитывая удовлетворительную сократительную способность миокарда левого желудочка, стабильную гемодинамику на фоне кардиотонической поддержки, стабильный газовый состав крови на фоне относительно «жестких» режимах респираторной поддержки. Время проведения ЭКМО составило 94 часа.

На 25 сутки прогрессирует почечная недостаточность, развитие олигурии с переходом в анурию, прогрессирует острая печеночная недостаточность (ОПечН), с целью коррекции гомеостаза проведена CVVHDF аппаратом Prismaflex с использованием oXiris set в течение 18 часов. Выполнена трахеостомия. Затем у пациента развивается септический шок, однако, эндотоксинемия, подтвержденная с помощью теста активности эндотоксина не была

тяжелой (ЕАА = 0,46) и не требовала специфической сорбции. С целью сорбции цитокинов на 6 часов в контур oXiris включен сорбент Jafron HA330, благодаря чему удалось стабилизировать гемодинамику, снизить дозу инотропной поддержки. На 27 сутки проведена продленная вено-венозная сорбция (CVVHP) с использованием сорбента Jafron HA330 в течение 6 часов на аппарате MultiFiltrate 5008.

На 28 сутки начата CVVHDF с использованием Omnifilter 1,6 м^2 аппаратом Omni в течение 70,5 часов, с включением сорбента Jafron HA330 с помощью Omni Set+ на 6 часов. Несмотря на успешное протезирование почечной недостаточности, в динамике прогрессировала гипербилирубинемия. С целью коррекции гомеостаза, удаления билирубина и восполнения факторов свертывания, проведен 3-й сеанс ТРЕ аппаратом Omni, объем замещенной плазмы 3,0 л. По завершению ТРЕ, проведена CVVHDF в течение 19,5 часов аппаратом Omni. Затем начата CVVHP с использованием сорбента Jafron HA330 в течение 6 часов на аппарате MultiFiltrate.

На следующий день повторное развитие септического шока, уровень эндотоксина крови > 0,6 (ЕАА = 0,7), проведена гемосорбция на сорбционной колонке Toraymyxin PMX-20R в течение 6 часов с последующим переходом на сеанс CVVHDF в течение 14 часов.

На 35 сутки выполнена лапаротомия. В брюшной полости до 1 000 мл прозрачной асцитической жидкости интенсивно желтой окраски, петли тонкой кишки не перистальтируют. Определяется некротизирование и секвестрация парапанкреатической клетчатки в проекции хвоста и тела поджелудочной железы. Операция проходит на нестабильных цифрах гемодинамики. С целью детоксикации проведена процедура CVVHDF аппаратом Prismaflex с использованием oXiris set в течение 40 часов.

На 38 сутки в связи с анурией и нарастанием в крови уровня азотистых оснований, проведен интермиттирующий высокопоточный вено-венозный гемодиализ (IHD) аппаратом Fresenius 5008 в течение 7,5 часов. Использовался диализатор Filtryzer BK 2,1F с полиметилметакрилатной мембраной, обладающей высокими сорбционными свойствами, ультрафильтрация 200–500 мл/ч. Повторный сеанс через 2 дня, диализатор Filtryzer BK 2,1V.

На 41 сутки выполнена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости, сальниковой сумки, некрсеквестрэктомия, оментобурсостомия. В послеоперационном периоде состояние пациента крайне тяжелое с отрицательной динамикой в виде прогрессирования септического шока, сердечно-сосудистой недостаточности, нарастание доз кардиотонической и вазопрессорной поддержки. Проведен очередной сеанс CVVHDF в течение 10 часов. Однако, несмотря на ЗПТ, на 42 сутки, на фоне сохраняющихся грубых метаболических нарушений, прогрессирования ПОН, возникла критическая брадикардия со стремительным переходом в асистолию. Реанимационные в течение 30 мин оказались неэффективны.

Обсуждение

Трансплантация сердца является наиболее перспективным современным способом лечения терминальной ХСН, а его отторжение является основной проблемой трансплантологии с летальностью 3,5–18% [16]. По данным литературы, частота гуморального отторжения вследствие большого числа постоянно меняющихся диагностических критериев варьирует от 3 до 85% [17].

Развитие ТОП с переходом в панкреонекроз у любого пациента считается отягощающим фактором, ухудшающим его прогноз. Госпитальная летальность от этой нозологии составляет от 20 до 60% в зависимости от центра. Основной проблемой ТОП является эндотоксикоз, персистирующая ПОН и панкреатогенный шок [18, 19]. Патогенез синдрома системного воспалительного ответа при ТОП связан с активацией иммунной системы и высвобождением провоспалительных медиаторов, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Нарушение микроциркуляции и развитие вазоплегии в сочетании с накоплением избыточного количества цитотоксичных веществ приводят к нарушению метаболизма на клеточном и субклеточном уровнях [20].

Для лечения криза гуморального отторжения сердца с целью удаления донор-специфических антител и медиаторов воспаления применялся ТРЕ в соответствии с рекомендациями [21] Американского общества афереза (ASFA). В соответствии с теми же рекомендациями ASFA для лечения ОПечН применялся третий сеанс ТРЕ со 100% заменой объема циркулирующей плазмы. Так же в научной литературе существуют примеры эффективного снижения гипербилирубинемии при ОПечН с помощью использования сорбентов [22, 23], что подтвердилось и в представленном случае.

Экстракорпоральные методы детоксикации являются ключевыми методами интенсивной терапии у таких пациентов. Сегодня, гемосорбция – это эффективный способ экстракорпоральной очистки крови, позволяющий удалять цитотоксичные вещества плазмы [24]. Ранние исследования в этой области были затруднены биогемонесовместимостью подобных устройств, однако новейшие технологии повысили их безопасность [25]. В представленном клиническом примере ввиду недоступности в РФ на сегодняшний день такого метода ЭТ как гемосорбция патогенов с помощью Seraph-100, на начальной стадии развития сепсиса использовались стандартные методы лечения, такие как патогено-

риентированная антибиотикотерапия и санация очага инфекции.

Одной из последних альтернатив стандартному терапевтическому лечению является экстракорпоральная адсорбция цитокинов с помощью устройства CytoSorb [26]. К примеру, исследование Gruda et all. [27] указывает на способность адсорбционной колонки CytoSorb удалять из крови пациента широкий спектр медиаторов воспаления как экзогенного происхождения, так и эндогенного. Как альтернатива, на российском рынке доступна адсорбционная колонка цитокинов Jafron. Гемосорбция у пациентов с септическим шоком сорбентом Jafron связана со снижением вазоактивной поддержки и гемодинамической стабилизацией [28, 29]. Помимо этого, отмечается, что использование гемофильтра oXris на фоне непрерывной ЗПТ у пациентов с эндотоксиемией позволяет эффективно корригировать уровень циркулирующих цитокинов, о чем свидетельствует более быстрое снижение уровня лактата в крови и доз вазопрессорной поддержки, необходимых для поддержания среднего артериального давления [30].

При развитии септического шока на фоне тяжелой эндотоксиемии использовалась сорбционная колонка Toraymyxin с иммобилизованным полимиксином В. Как было показано в доклинических и открытых клинических исследованиях, Toraymyxin эффективно удаляет эндотоксин, что способствует уменьшению сердечной и почечной дисфункции, вызванной сепсисом или септическим шоком [31, 32]. Существуют сообщения, что у пациентов с ПОН и базовым уровнем ЕАА между 0,6 и 0,9 отмечено статистически значимое снижение абсолютной 28-дневной смертности при использовании Toraymyxin [33]. Эти результаты побудили начать текущее исследование TIGRIS в США, которое уже близится к завершению (ClinicalTrials.gov, NCT03901807).

Таким образом, была реализована концепция SET, однако, несмотря на весь спектр применяемой мультиорганной поддержки, послеоперационный мониторинг и своевременное начало ЗПТ после первого ОПП, в дальнейшем возникла необходимость в продленной ЗПТ, что может говорить о несовершенности современной ранней идентификации сепсиса. Само определение сепсиса фокусируется на нерегулируемой реакции хозяина как на основном патофизиологическом процессе, что в совокупности подчеркивает важность начала интенсивной терапии, в том числе экстракорпоральной, на этапе повреждения, а не органной дисфункции.

Заключение

Уникальность данного клинического случая состоит в последовательном применении различных методик ЭТ у кардиохирургического пациента с сепсисом и септическим шоком на фоне нозокомиальной пневмонии, панкреонекроза, с развившимися почечной и ОПечН, кризом отторжения донорского сердца, ТЭЛА. Развитие осложнений в послеоперационном периоде потребовало таргетного подхода к протезированию витальных функций. Были использованы такие методы как TPE, CVVHDF, IHD, CVVHP колонками CytoSorb, Jafron и Toraymyxin, а также ЭКМО. Применение SET позволило значительно продлить жизнь пациенту с тяжелой ПОН, позволяя рассматривать вопрос о дальнейших хирургических вмешательствах с целью санации очага инфекции. В настоящее время в Российской Федерации утверждены новые клинические рекомендации для лечения сепсиса у взрослых [34], где рекомендуется предусматривать возможность применения широкого спектра методов экстракорпоральной гемокорреции крови с целью уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и интоксикации. Необходимы дальнейшие исследования по стандартизации последовательного применения ЭТ для определения целевой группы пациентов и выбора оптимальной технологии.

Конфликт интересов

Д.Л. Шукевич входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Д.Д. Карташев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Баев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук заведующий лабораторией анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Карташев Данил Денисович, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии

Author Information Form

Shukevich Dmitry L., PhD, MD, Head of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Kartashev Danil D., Junior Researcher of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery,

сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-3293-7846

Баев Тимофей Александрович, лаборант-исследователь лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-3293-7846

Baev Timofey A., Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Вклад авторов в статью

ШДЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДД – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БТА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SDL – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDD – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

BTA – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

2. Peerapornratana S., Manrique-Caballero C.L., Gómez H., Kellum J.A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. 2019; 96 (5): 1083–1099. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026

3. Ronco C., Tetta C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. Artif Organs. 2003; 27 (9): 792–801. https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x

4. Peng Z.Y., Bishop J.V., Wen X.Y., Elder M.M., Zhou F., Chuasuwan A., et al. Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model. Crit Care. 2014; 18 (4): R141. https://doi.org/10.1186/cc13969

5. Honoré P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level–the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. Crit Care Med. 2004; 32 (3): 896–897. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000115262.31804.46

6. Honoré P.M., Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. Int J Artif Organs. 2004; 27: 1077-82. https://doi.org/10.1177/039139880402701211

7. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illness: the mediator delivery hypothesis. Int J Artif Organs. 2005; 28: 777-786. https://doi.org/10.1177/039139880502800803

8. Rimmelé T., Kaynar A.M., McLaughlin J.N., Bishop J.V., Fedorchak M.V., Chuasuwan A., et al. Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an ex vivo study. Crit Care. 2013; 17 (2): R59. https://doi.org/10.1186/cc12587

9. Srisawat N., Tungsanga S., Lumlertgul N., Komaenthammasophon C., Peerapornratana S., Thamrongsat N. et al. The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients. Crit Care. 2018; 22 (1):279. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2077-y

10. Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of the literature. Blood Purif. 2012; 33 (1–3): 88–100. https://doi.org/10.1159/000333845

11. Ronco C., Chawla L., Husain-Syed F., Kellum J.A., et al. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. Crit Care. 2023; 27 (9): 792–801. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04310-2

12. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice. 2012; 120 (4): 179-184. https://doi.org/10.1159/000339789

13. Berry G.J., Burke M.M., Andersen C., Bruneval P., Fedrigo M., Fishbein M.C., et al. The 2013 International society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2013; 32 (12): 1147-1162. https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.011

14. European Association for the Study of the Liver. Wendon J., Cordobay J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D., et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology. 2017; 66 (5): 1047-1081. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003

15. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Сахарный диабет и тромбоэмболия легочной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 2: 34-38. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-2-34-38

16. Чичерина Е.Н., Барбакова Л.М. Трансплантация сердца в лечении хронической сердечной недостаточности. Современный взгляд на вопрос (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2020; 3 (67): 103-109. https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10116

17. Кван В.С., Колоскова Н.Н., Качанова Ю.А., Сайфуллина Н.Н., Гончарова А.Ю., Круглый Л.Б., Шевченко А.О. Антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2021; 23 (4): 47-61. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-4-47-61

18. Boyarinov G.A., Zubeyev P.S., Mokrov K.V., Voyennov O.V. Hemofiltration in Patients with Severe Acute Pancreatitis (Review). Sovrem Tekhnologii Med. 2020; 12 (1): 105-121. https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.14

19. Garg P.K., Singh V.P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. Gastroenterology. 2019; 156 (7): 2008-2023. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041

20. Rasch S., Sancak S., Erber J., Wießner J., Schulz D., Huberle C., et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. Artif Organs. 2022; 46 (6): 1019-1026. https://doi.org/10.1111/aor.14195

21. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A., Hofmann J.C., Klingel R., Onwuemene O.A., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the ninth special issue. Journal of Clinical Apheresis. 2023; 38: 77–278. https://doi.org/10.1002/jca.22043

22. Singh A., Mehta Y., Trehan N. Bilirubin removal using CytoSorb filter in a cardiac surgical patient. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2019; 33 (3): 881-883. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.213

23. Tomescu D., Popescu M., David C., Sima R., Dima S. Haemoadsorption by CytoSorb® in patients with acute liver failure: a case series. International Journal of Artificial Organs. 2021; 44 (8): 560-564. https://doi.org/10.1177/0391398820981383

24. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). Анестезиология и реаниматология. 2019; 4: 20-30. https://doi.org/anaesthesiology201904120

25. Ronco C., Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. Critical Care. 2022; 26 (1): 135. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04009-w

26. Kanjo A., Molnar Z., Zádori N., Gede N., Erőss B., Szakó L., et al. Dosing of extracorporeal cytokine removal in septic shock (DECRISS): protocol of a prospective, randomised, adaptive, multicentre clinical trial. BMJ Open. 2021; 11 (8): 2-15. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050464

27. Gruda M.C., Ruggeberg K.G., O'Sullivan P., Guliashvili T., Scheirer A.R., Golobish T.D., et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. PLoS One. 2018; 13 (1): e0191676. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191676

28. Chu L., Li G., Yu Y., Bao X., Wei H., Hu M. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock. Medicine (Baltimore). 2020; 99 (9): e19058. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019058

29. Sánchez-Morán F., Mateu-Campos M.L., Bernal-Julián F., Gil-Santana A., Sánchez-Herrero Á., Martínez-Gaspar T. Haemoadsorption combined with continuous renal replacement therapy in abdominal sepsis: case report series. Journal of Personalized Medicine. 2023; 13 (7): 1113. https://doi.org/10.3390/jpm13071113

30. Broman M.E., Hansson F., Vincent J.L., Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. PLoS One. 2019; 14 (8): e0220444. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220444

31. Бабаев М.А., Еременко А.А., Зюляева Т.П., Грекова М.С., Гринь ОО, Балалаева МА и др. Коррекция эндотоксемии и профилактика шока с помощью многократной сорбции липополисахарида: описание клинического случая и анализ данных литературы. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2022; 10 (4): 117–124. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-4-117-124

32. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Lerma F.A., et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. Shock. 2005; 23 (5): 400-405. https://doi.org/10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a

33. Klein D.J., Foster D., Walker P.M., Bagshaw S.M., Mekonnen H., Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. Intensive Care Med. 2018; 44 (12): 2205–12. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7

34. Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Корпоративная некоммерческая организация «Ассоциация анестезиологов – реаниматологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная общественная организация врачей и медицинских сестер «Сепсис Форум», Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи», Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии, Российская Ассоциация специалистов по лечению хирургических инфекций. Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации МЗ РФ. 2024; 159

REFERENCES

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

2. Peerapornratana S., Manrique-Caballero C.L., Gómez H., Kellum J.A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. 2019; 96 (5): 1083–1099. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026

3. Ronco C., Tetta C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. Artif Organs. 2003; 27 (9): 792–801. https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x

4. Peng Z.Y., Bishop J.V., Wen X.Y., Elder M.M., Zhou F., Chuasuwan A., et al. Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model. Crit Care. 2014; 18 (4): R141. https://doi.org/10.1186/cc13969

5. Honoré P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level–the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. Crit Care Med. 2004; 32 (3): 896–897. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000115262.31804.46

6. Honoré P.M., Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. Int J Artif Organs. 2004; 27: 1077-82. https://doi.org/10.1177/039139880402701211

7. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illness: the mediator delivery hypothesis. Int J Artif Organs. 2005; 28: 777-786. https://doi.org/10.1177/039139880502800803

8. Rimmelé T., Kaynar A.M., McLaughlin J.N., Bishop J.V., Fedorchak M.V., Chuasuwan A., et al. Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an ex vivo study. Crit Care. 2013; 17 (2): R59. https://doi.org/10.1186/cc12587

9. Srisawat N., Tungsanga S., Lumlertgul N., Komaenthammasophon C., Peerapornratana S., Thamrongsat N. et al. The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients. Crit Care. 2018; 22 (1):279. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2077-y

10. Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of the literature. Blood Purif. 2012; 33 (1–3): 88–100. https://doi.org/10.1159/000333845

11. Ronco C., Chawla L., Husain-Syed F., Kellum J.A., et al. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. Crit Care. 2023; 27 (9): 792–801. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04310-2

12. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice. 2012; 120 (4): 179-184. https://doi.org/10.1159/000339789

13. Berry G.J., Burke M.M., Andersen C., Bruneval P., Fedrigo M., Fishbein M.C., et al. The 2013 International society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2013; 32 (12): 1147-1162. https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.011

14. European Association for the Study of the Liver. Wendon J., Cordobay J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D., et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology. 2017; 66 (5): 1047-1081. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003

15. Vasiltseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Krestinin A.V., Karpov R.S. Diabetes mellitus and pulmonary embolism. Complex issues of cardiovascular diseases. 2012; 2: 34-38. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-2-34-38

16. Chicherina E.N., Barbakova L.M. Heart transplantation in the treatment of chronic heart failure. A modern view on the issue (literature review). Vyatka Medical Bulletin. 2020; 3 (67): 103-109. https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10116

17. Kvan V.S., Koloskova N.N., Kachanova Yu.A., Saifullina N.N., Goncharova A.Yu., Kruglyy L.B., Shevchenko A.O. Antibody-mediated cardiac graft rejection. Bulletin of Transplant and Artificial Organs, 2021; 23 (4): 47-61. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-4-47-61

18. Boyarinov G.A., Zubeyev P.S., Mokrov K.V., Voyennov O.V. Hemofiltration in Patients with Severe Acute Pancreatitis (Review). Sovrem Tekhnologii Med. 2020; 12 (1): 105-121. https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.14

19. Garg P.K., Singh V.P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. Gastroenterology. 2019; 156 (7): 2008-2023. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041

20. Rasch S., Sancak S., Erber J., Wießner J., Schulz D., Huberle C., et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. Artif Organs. 2022; 46 (6): 1019-1026. https://doi.org/10.1111/aor.14195

21. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A., Hofmann J.C., Klingel R., Onwuemene O.A., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the ninth special issue. Journal of Clinical Apheresis. 2023; 38: 77–278. https://doi.org/10.1002/jca.22043

22. Singh A., Mehta Y., Trehan N. Bilirubin removal using CytoSorb filter in a cardiac surgical patient. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2019; 33 (3): 881-883. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.213

23. Tomescu D., Popescu M., David C., Sima R., Dima S. Haemoadsorption by CytoSorb® in patients with acute liver failure: a case series. International Journal of Artificial Organs. 2021; 44 (8): 560-564. https://doi.org/10.1177/0391398820981383

24. Rubtsov M.S., Shukevich D.L. Modern extracorporeal methods of treating critical conditions caused by a systemic inflammatory response (literature review). Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 4: 20-30. https://doi.org/anaesthesiology201904120

25. Ronco C., Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. Critical Care. 2022; 26 (1): 135. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04009-w

26. Kanjo A., Molnar Z., Zádori N., Gede N., Erőss B., Szakó L., et al. Dosing of extracorporeal cytokine removal in septic shock (DECRISS): protocol of a prospective, randomised, adaptive, multicentre clinical trial. BMJ Open. 2021; 11 (8): 2-15. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050464

27. Gruda M.C., Ruggeberg K.G., O'Sullivan P., Guliashvili T., Scheirer A.R., Golobish T.D., et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. PLoS One. 2018; 13 (1): e0191676. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191676

28. Chu L., Li G., Yu Y., Bao X., Wei H., Hu M. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock. Medicine (Baltimore). 2020; 99 (9): e19058. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019058

29. Sánchez-Morán F., Mateu-Campos M.L., Bernal-Julián F., Gil-Santana A., Sánchez-Herrero Á., Martínez-Gaspar T. Haemoadsorption combined with continuous renal replacement therapy in abdominal sepsis: case report series. Journal of Personalized Medicine. 2023; 13 (7): 1113. https://doi.org/10.3390/jpm13071113

30. Broman M.E., Hansson F., Vincent J.L., Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. PLoS One. 2019; 14 (8): e0220444. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220444

31. Babaev M.A, Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., Grekova M.S., Grin O.O., Balalaeva M.A., et al. Endotoxemia correction and shock prevention using multiple lipopolysaccharide sorption: description of a clinical case and analysis of literature data. Clinical and experimental surgery. 2022; 10 (4): 117–124. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-4-117-124

32. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Lerma F.A., et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. Shock. 2005; 23 (5): 400-405. https://doi.org/10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a

33. Klein D.J., Foster D., Walker P.M., Bagshaw S.M., Mekonnen H., Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. Intensive Care Med. 2018; 44 (12): 2205–12. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7

34. All-Russian Public Organization "Russian Society of Surgeons", Corporate Non-Commercial Organization "Association of Anesthesiologists and Resuscitators", Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Interregional Public Organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", Interregional Public Organization of Doctors and Nurses "Sepsis Forum", All-Russian Public Organization "Russian Society of Emergency Medical Care", National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasis and Hemorheology, Russian Association of Specialists in the Treatment of Surgical Infections. Sepsis (in adults). Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 159

Для цитирования: *Шукевич Д.Л., Карташев Д.Д., Баев Т.А. Клинический случай последовательной экстракорпоральной терапии у пациента с полиорганной недостаточностью, сепсисом, панкреонекрозом и кризом отторжения после ортотопической трансплантации сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6S): 291-298. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-291-298*

To cite: *Shukevich D.L., Kartashev D.D., Baev T.A. A clinical case of sequential extracorporeal therapy in a patient with multiple organ failure, sepsis, pancreatic necrosis and rejection crisis after orthotopic heart transplantation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6S): 291-298. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-291-298*