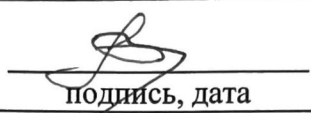
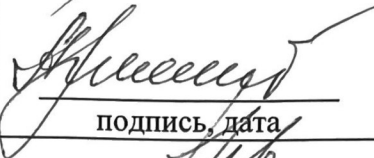
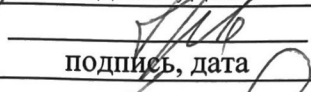
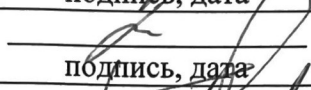
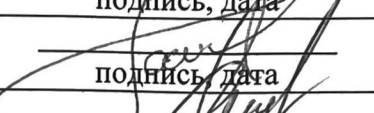
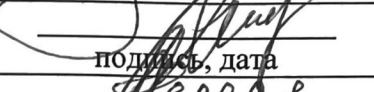
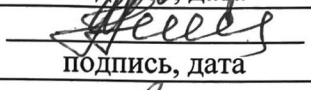

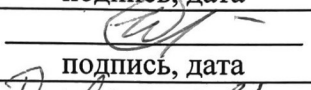
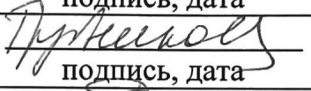
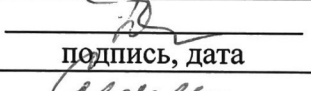
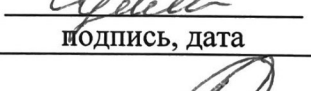
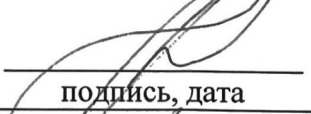

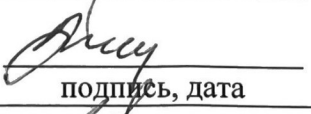

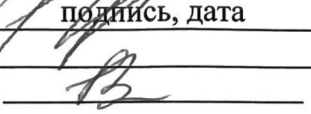
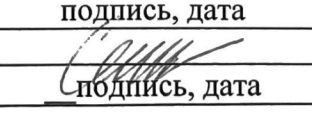


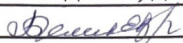

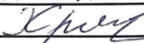


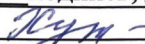



СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

| | | |
|---|---|--|
| Руководитель темы: | | |
| Академик РАН |  подпись, дата | О.Л. Барбараш (Введение, заклучение) |
| Ответственные исполнители: | | |
| заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при ССЗ, д.м.н., профессор |  подпись, дата | Г.В. Артамонова (глава 1, 2, 3, 4, 5) |
| заместитель директора по научной и лечебной работе, д.м.н., профессор |  подпись, дата | Е.В. Григорьев (глава 24, 25, 26) |
| зав. отделом клинической кардиологии, д.м.н., доцент |  подпись, дата | В.В. Кашталап (глава 11) |
| зав. отделом хирургии сердца и сосудов, д.м.н. |  подпись, дата | В.И. Ганюков (глава 20, 21, 22, 23) |
| зав. лабораторией моделирования управленческий технологий, д.м.н. |  подпись, дата | С.А. Макаров (глава 1, 2, 3) |
| зав. лабораторией эпидемиологии ССЗ, д.м.н. |  подпись, дата | Е.Д. Баздырев (глава 4, 5, 9, 14) |
| зав. лабораторией исследований гомеостаза, д.м.н., доцент, профессор РАН |  подпись, дата | О.В. Груздева (глава 17, 18, 19) |
| зав. лабораторией реабилитации, д.м.н. |  подпись, дата | С.А. Помешкина (глава 28, 29) |
| зав. лабораторией нейрососудистой патологии, д.м.н. |  подпись, дата | О.А. Трубникова (глава 27) |
| зав. лабораторией патологии кровообращения, д.м.н., профессор |  подпись, дата | В.Н. Каретникова (глава 7, 12, 13) |
| зав. лабораторией коморбидности при ССЗ, д.м.н. |  подпись, дата | А.Н. Сумин (глава 6, 8, 10) |
| зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, д.м.н., доцент |  подпись, дата | Р.С. Тарасов (глава 20, 21, 22, 23) |
| зав. лабораторией анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний, д.м.н. |  подпись, дата | Д.Л. Шукевич (глава 24, 25, 26) |
| зав. лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, д.м.н. |  подпись, дата | С.Е. Мамчур (глава 30) |
| зав. лабораторией лучевых методов диагностики, к.м.н. |  подпись, дата | А.Н. Коков (глава 8, 27) |
| зав. лабораторией геномной медицины, к.м.н. |  подпись, дата | А.В. Понасенко (глава 15, 16) |
| Исполнители темы: | | |
| В.н.с. лаборатории моделирования управленческий технологий, д.м.н |  подпись, дата | О.А. Куц (глава 1, 2, 3) |
| В.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, д.м.н., |  подпись, дата | С.Е. Семенов (глава 8, 27) |

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
| Н.с. патологии кровообращения, к.м.н. |  _____ | Д.Ю. Седых (глава 7, 11) |
| М.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, к.м.н. |  _____ | Е.В.Белик (глава 17, 18, 19) |
| М.н.с. лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний, к.м.н. |  _____ | А.А. Ивкин (глава 24, 25) |
| М.н.с. лаборатории геномной медицины, к.б.н. |  _____ | О.Н.Хрячкова (глава 12, 13) |
| М.н.с. лаборатории моделирования управленческий технологий |  _____ | А.С.Агиенко (глава 4, 5, 9, 14) |
| М.н.с. лаборатории эпидемиологии |  _____ | О. В.Нахратова (глава 4, 5, 9, 14) |
| М.н.с. лаборатории геномной медицины |  _____ | М.В. Хуторная (глава 15, 16) |
| лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии |  _____ | Д.С. Куприянова (глава 27) |

| СОДЕРЖАНИЕ | | стр |
|---|--|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | | 9 |
| РЕФЕРАТ..... | | 14 |
| ВВЕДЕНИЕ | | 17 |
| Глава 1. Оценка перспектив улучшения деятельности учреждений здравоохранения, оказывающих высокотехнологичную помощь при болезнях системы кровообращения (БСК)..... | | 19 |
| Глава 2. Изучение организационных факторов неблагоприятных исходов болезней системы кровообращения в период пандемии новой коронавирусной инфекции..... | | 24 |
| Глава 3. Повышение результативности труда на основе совершенствования процессов системы менеджмента качества (СМК) медицинской организации..... | | 28 |
| Глава 4. Изучение элементов территории проживания, установленные с ними ассоциативные связи основных факторов сердечно-сосудистого риска позволит организовать качественное здоровьеориентированное пространство, задать новый тренд в профилактике различных неинфекционных заболеваний..... | | 34 |
| Глава 5. Анализ взаимосвязи традиционных и нетрадиционных факторов риска развития кардиоваскулярной и коморбидной патологии..... | | 39 |
| Глава 6. Распространенность нарушений углеводного обмена с применением активного скрининга в выборке пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию и вклад данного аспекта коморбидности в формирование неблагоприятного госпитального прогноза пациентов | | 48 |
| Глава 7. Определение оптимальных подходов к диагностике и лечебным мероприятиям, повышающим эффективность реваскуляризации миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена..... | | 54 |
| Глава 8. Оценка влияния преаестии и синдрома старческой астении на развитие различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования..... | | 61 |
| Глава 9. Анализ развившихся госпитальных осложнений у пациентов с ИБС и различными вариантами нарушений костно-мышечного статуса, подвергшихся коронарному шунтированию..... | | 68 |
| Глава 10. Долгосрочный прогноз после аортокоронарного шунтирования: влияние жесткости артерий и мультифокального атеросклероза..... | | 76 |
| Глава 11. Изучение гендерных особенностей течения инфаркта миокарда у коморбидных пациентов моложе 60 лет..... | | 84 |
| Глава 12. Оценка динамики клинико-эпидемиологических и поведенческих факторов риска ишемических и геморрагических событий у пациентов с инфарктом миокарда по данным многолетнего регистра острого коронарного синдрома..... | | 88 |
| Глава 13. Определение патогенетических аспектов формирования неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с тромбозом легочной артерии..... | | 99 |
| Глава 14. Анализ генетических маркеров, ассоциированных с органическими поражениями при артериальной гипертензии, такими как гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз брахиоцефальных артерий, вкуче с расовой принадлежностью позволяет сформировать индивидуальную стратегию антигипертензивной терапии для своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений..... | | 104 |
| Глава 15. Определение вероятности ассоциаций отдельных полиморфных вариантов генов фиброгенеза с течением и прогрессированием артериальной гипертензии и метаболического синдрома..... | | 109 |

| | |
|---|-----|
| Глава 16. Определение влияния цитотоксических факторов окружающей среды на индивидуальный геном при формировании атеросклеротического поражения сосудов..... | 114 |
| Глава 17. Клинико-патофизиологические маркеры коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 у пациентов с болезнями системы кровообращения, имеющих ожирение/избыточную массу тела..... | 118 |
| Глава 18. Анализ показателей, характеризующих наличие лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ИБС..... | 128 |
| Глава 19. Определение наличия лептинорезистентности в жировой ткани различной локализации (подкожной, эпикардальной и периваскулярной) у пациентов у пациентов с ИБС. Оценка взаимосвязи лептинорезистентности локальных жировых депо сердца и сосудов с факторами риска ИБС..... | 137 |
| Глава 20. Гибридная реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла | 146 |
| Глава 21. Метод гибридной реваскуляризации миокарда и головного мозга с применением чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии | 153 |
| Глава 22. Миниинвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста..... | 156 |
| Глава 23. Целесообразность артериальной реваскуляризации миокарда с позиции отдалённых результатов бимаммарного коронарного шунтирования..... | 160 |
| Глава 24. Уровень экспрессии микро РНК у кардиохирургических пациентов в зависимости от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде..... | 162 |
| Глава 25. Интраоперационная трансфузия как фактор риска церебрального повреждения после кардиохирургических вмешательств у детей..... | 173 |
| Глава 26. Гемодинамические эффекты диализаторов на основе полисульфата и полиметилметакрилата при онлайн гемодиализации у кардиохирургических пациентов с нестабильной гемодинамикой и острым повреждением почек..... | 188 |
| Глава 27. Разработка методических подходов к компьютеризированному когнитивному тренингу при сердечно-сосудистых заболеваниях | 198 |
| Глава 28. Факторы, ассоциированные с сохранением легочной гипертензии у пациентов после хирургической коррекции митрального порока сердца..... | 215 |
| Глава 29. Эффекты физической реабилитации на динамику маркеров эндотелиальной функции у пациентов с плановым коронарным шунтированием..... | 220 |
| Глава 30. Предикторы имплантации искусственного водителя ритма у больных с инфарктом миокарда и блокадами сердца | 222 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 235 |
| Список литературы | 235 |
| Приложение А. Список научных трудов по теме НИР | 270 |

| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | |
|-------------------|--|
| AMS | – Aging Male’s Symptoms |
| BDNF | – нейротрофического фактора мозга |
| BMI | – Body mass index |
| CAVI | - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс |
| CKD-EPI | – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| COVID-19 | – новая коронавирусная инфекция |
| FGF | – фактор роста фибробластов |
| FRAX | – Fracture Risk Assessment tool |
| FEV1 | – Forced expiratory volume in one second Объем форсированного выдоха за одну секунду |
| FRC | – Functional residual lung capacity Функциональная остаточная емкость легких |
| FVC | – Forced vital capacity Форсированная жизненная емкость легких |
| HBE | – нейроваскулярная единица |
| IL10 | – интерлейкин-10 |
| IL18 | – интерлейкин -18 |
| IWRS | – Interactive Web Response System |
| ITT | – Intention-to-treat population |
| KBILD | – The King’s Brief Interstitial Lung Disease |
| KDIGO | – Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| LTA | – лимфотаксин- α |
| 6MWT | – The 6-minute walk test |
| NT-proBNP | – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида |
| NSQIP MICA | – ACS National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction or Cardiac Arrest, |
| NSE | – нейронспецифическая енолаза |
| PESI | – PESI – Pulmonary Embolism Severity Index |
| PICP | – С-терминальный пропептид проколлагена I типа |
| PIINP | – N-терминальный пропептид проколлагена III типа |
| proANP | – предсердный натрийуретический пептид |
| PDGF | – фактор роста тромбоцитов |
| RCRI | – Revised Cardiac Risk Index |
| SGLT2 | – sodium-glucose co-transporter 2 |
| sST-2 | – растворимый ST-2 рецептор |
| SNP | – полиморфизмы одиночных нуклеотидов |
| TGF-1 β | – трансформирующий фактор роста-1 β |
| TLR4 | – толл-лайн рецептор-4 |
| TLC | – Total lung capacity Общая емкость легких |
| TNF | – фактор некроза опухоли- α |
| UTR | – нетранслируемой области |
| VEGF | – эндотелиальный фактор роста сосудов |
| АСБ | – атеросклеротической бляшки |
| АГ | – артериальная гипертензия |
| АД | – артериальное давление |
| АК | – антикоагулянты |
| АЛТ | – аланинаминотрансфераза |
| АНК | – артерии нижних конечностей, |

| | |
|-------|--|
| АПКА | – ангиопластика коронарных артерий |
| АСТ | – аспарагинаминотрасфераза |
| АУП | - административно-управленческий аппарат |
| БАБ | – бета-адреноблокатор |
| БА | – бронхиальная астма |
| БСК | – болезней системы кровообращения |
| БЦА | – брахиоцефальные артерии |
| ВАБК | – внутриаортальная баллонная контрапульсация |
| ВГ | – возрастной гипогонадизм |
| ВОЗ | – всемирная организация здравоохранения |
| ВСА | – внутренняя сонная артерия |
| ВСУЗИ | – внутрисосудистого ультразвукового исследования |
| ВТЭ | – венозный тромбоз |
| ВЭМ | – велоэргометрия |
| ГВС | – главный внештатный специалист |
| ГЛЖ | – гипертрофия левого желудочка |
| ДАД | – диастолическое артериальное давление |
| ДАТТ | – двухкомпонентная антитромбоцитарная |
| ДЗЛА | – давление заклинивания в легочной артерии |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ДД | – диастолическая дисфункция |
| ДРА | – двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия |
| ЕАОС | – Европейское агентство по окружающей среде |
| ЕС | – Евросоюз |
| ЗСЛЖ | – задняя стенка левого желудочка |
| иАПФ | – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента |
| ИАПФ | – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| ИБС | – ишемическая болезнь сердца |
| ИК | – искусственное кровообращение |
| ИЛГ | – идиопатическая легочная гипертензия |
| ИМ | – инфаркт миокарда |
| ИМпST | – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| КМЦ | – кардиомиоцит |
| КА | – коронарные артерии |
| КАГ | – коронарная ангиография |
| КГ | – коронарография |
| КДИ | – конечный диастолический индекс |
| КДО | – конечный диастолический объем |
| КДР | – конечный диастолический размер |
| КИ | – кальциевый индекс |
| КИМ | – комплекс интима-медиа |
| ККТ | – комбинированная конечная точка (частота развития серьезных послеоперационных осложнений) |
| КМС | - костно-мышечный статус |
| КПОС | – катетеризация правых отделов сердца |
| КСО | – конечный систолический объем |
| КСР | – конечный систолический размер |
| КФ | – кардиофиброз |

| | |
|----------|--|
| КШ | – коронарное шунтирование |
| КЭЭ | – каротидная эндартерэктомия |
| ЛА | – легочная артерия |
| ЛГ | –лютеинизирующий гормон |
| ЛЖ | – левый желудочек |
| ЛПИ | –лодыжечно-плечевой индекс |
| ЛПВП | – липопротеины высокой плотности |
| ЛПНП | – липопротеины низкой плотности |
| ЛС | – левосимендан |
| ЛСС | – легочное сосудистое сопротивление |
| МАУ | – микроальбуминурия |
| МЖП | – толщина межжелудочковой перегородки |
| МК | – митральный клапан |
| ММЛЖ | – масса миокарда левого желудочка |
| ММП | – матриксная металлопротеиназа |
| ММП | - младший медицинский персонал |
| МО | - медицинская организация |
| МПК | – минеральная плотность кости |
| МС | – метаболический синдром |
| МСКТ | – мультиспиральная компьютерная томография |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| МФА | – мультифокальный атеросклероз |
| НКИ | – неблагоприятные кардиоваскулярные исходы |
| НПВ | – нижняя полая вена |
| НТ | – нарушение толерантности к углеводам |
| НУО | – нарушение углеводного обмена |
| ОАК | – общий анализ крови |
| ОБ | – объем бедер |
| ОДХСН | – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности |
| ОЗАНК | – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей |
| ОКС | – острый коронарный синдром |
| ОНМК | – острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОМТ | – оптимальная медикаментозная терапия |
| ОР | – относительный риск |
| ОС | – остеопенический синдром |
| ОССН | – острая сердечно-сосудистая недостаточность |
| ОСКП | – объемную скорость коронарного потока |
| ОТ | – объем талии |
| ОТС | – общий тестостерон |
| ОФП | – острая фармакологическая проба |
| ОХС | – общий холестерин |
| ОШ | – отношение шансов |
| ОКСбп-ST | – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST |
| ПЖ | – правый желудочек |
| ПИКС | – постинфарктный кардиосклероз |
| ПОКД | – послеоперационная когнитивная дисфункция |
| ПОН | – полиорганной недостаточности |
| ПП | – правое предсердие |
| ПТ | - производительность труда |
| ПС | – прогрессирующая стенокардия |

| | |
|---------------|--|
| ПССП | – пероральные сахароснижающие препараты |
| РААС | – ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| PM10 | – крупнодисперсные твердые частицы (particulate matter 10) |
| РФ | – Российская Федерация |
| САД | – систолическое артериальное давление |
| СЛСИ | – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс |
| СВО | – системного воспалительного ответа |
| СМП | - средний медицинский персонал |
| СО | - служба обеспечения |
| СН | – сердечная недостаточность |
| СНсФВ | – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса |
| СНсрФВ | – сердечная недостаточность со средней фракцией выброса |
| СД | – сахарный диабет |
| СДЛА | – систолическое давление в легочной артерии |
| СКФ | – скорость клубочковой фильтрации |
| ССЗ | – сердечно-сосудистые заболевания |
| СТС | – свободный тестостерон |
| СтЛКА | – стенозе ствола левой коронарной артерии |
| СРБ | – С-реактивный белок |
| ТГ | – триглицериды |
| ТГВ | – тромбоз глубоких вен |
| ТЗСЛЖ | – толщина задней стенки левого желудочка |
| ТИМП | – тканевого ингибитора металлопротеиназ |
| ТК | – трикуспидальный клапан |
| ТКИМ | - толщина комплекса интима-медия |
| ТЛТ | – тромболитическая терапия |
| ТМЖП | – толщина межжелудочковой перегородки |
| ТнТ | – тропонин Т |
| ТП | – трепетание предсердий |
| ТШХ | – тест шестиминутной ходьбы |
| ТЭЛА | – тромбоэмболия легочной артерии |
| УЗДГ | – ультразвуковая доплерография |
| УО | – ударный объем |
| ФА | – физическая активность |
| ФВ | – фракция выброса |
| ФВ ЛЖ | – фракция выброса левого желудочка |
| ФК | – функциональный класс |
| ФНО- α | – фактор некроза опухоли- α |
| ФП | – фибрилляция предсердий |
| ФР | – фактор риска |
| ФСГ | – фолликулостимулирующий гормон |
| ХБП | – хроническая болезнь почек |
| ХИНК | – хронической ишемией нижних конечностей |
| ХОБЛ | – хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНсФВ | – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса |
| ХТЭЛГ | – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия |
| ЦДС | – цветное дуплексное сканирование |

| | |
|---------|--|
| ЦДС БЦА | – цветное дуплексное сканирование брахио-цефальных артерий |
| ЧКВ | – чрескожное коронарное вмешательство |
| ЧСС | – частота сердечных сокращений |
| ЭД | – эректильная дисфункция |
| ЭКГ | – электрокардиография |
| ЭКС | – электрокардиостимулятор |
| ЭКМО | – экстракорпоральная мембранная оксигенация |
| ЭМС | – электромиостимуляция |
| ЭПКД | – эквивалентная плотность кальциевых депозитов |
| ЭХО-КГ | – эхокардиография |
| ЭЦМ | – экстрацеллюлярный матрикс |
| ЭЭГ | – электроэнцефалография |

Реферат

Отчет 281 стр., 56 рис., 64 табл., 346 источников, 1 приложение.

Ключевые слова: коморбидность, болезни системы кровообращения, новая коронавирусная инфекция, организационные технологии здравоохранения, управление факторами риска, мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, реваскуляризация, послеоперационные осложнения, реабилитация, копинг-стратегии, тромбоэмболия легочной артерии, стратификация риска, коронарное шунтирование, генетический полиморфизм, легочная гипертензия, скелетные мышцы, молекулярно-генетические маркеры, регионарный мозговой кровоток, послеоперационный когнитивный дефицит, симультанное реваскуляризирующее вмешательство, чрескожное коронарное вмешательство, синдром старческой астении, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, висцеральное ожирение, электрокардиостимуляция.

Объекты исследования: показатели статистического учета заболеваемости и смертности в Кузбассе, медицинские свидетельства о смерти), заполненные анкеты сотрудников медицинских организаций, оказывающие помощь пациентам с БСК, постоянно проживающие на территории г. Кемерово и Кемеровского района жители – респонденты эпидемиологического исследования, жители Горной Шории, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидностью, выделенные культуры клеток и тканей для изучения феномена висцерального ожирения.

Цель исследования: Получение новых фундаментальных знаний о молекулярно-генетических, клеточных механизмах и социально-гигиенических, организационных аспектах формирования сердечно-сосудистых заболеваний с учетом коморбидности и воздействия различных факторов промышленного региона Сибири, как основы для разработки перспективных персонафицированных лечебно-диагностических, профилактических и управленческих технологий снижения рисков БСК.

Задачи исследования:

1. Разработать и оценить эффективность новых моделей управления первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения (БСК) в постпандемийный период.
2. Установить распространенность нарушений углеводного обмена с применением активного скрининга в выборке пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ) и оценить вклад данного аспекта коморбидности в формирование неблагоприятного госпитального и отдаленного прогноза пациентов.
3. Провести оценку влияния преастении и синдрома старческой астении, а также нарушений костно-мышечного статуса на развитие различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ.

4. *Определить предикторы 10-летних исходов у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования.*
5. *Определить предикторы осложнений в отдаленном периоде после инфаркта миокарда, в том числе с учетом возрастных и гендерных различий.*
6. *Изучить динамику структурно-функциональных параметров сердца, почек в прогностическом аспекте при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).*
7. *Оценить молекулярно-генетические механизмы развития артериальной гипертензии и ИБС, а также вклад генетических полиморфизмов в их патогенез и развитие осложнений.*
8. *Определить клиническую значимость общей и локальной лептинорезистентности у пациентов с различными формами ИБС, определить роль коронавирусной инфекции в ухудшении прогноза пациентов с БСК.*
9. *Изучить госпитальные и отдаленные результаты различных вариантов коронарной реваскуляризации в сравнительных исследованиях и разработать алгоритм персонализированного выбора реваскуляризации при мультифокальном атеросклерозе с учетом коморбидности.*
10. *Изучить ранние и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения детей с дефектами межпредсердной перегородки с сравнением с открытыми оперативными вмешательствами..*
11. *Изучить факторы, влияющие на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда в рамках поэтапной и гибридной стратегии лечения посредством чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии.*
12. *Изучить условия нарушения клеточной церебральной перфузии после реваскуляризирующих вмешательств на каротидных и коронарных артериях.*
13. *Оценить влияние избыточной гемодилюции на органные функции и воспалительный гомеостаз после операций в условиях искусственного кровообращения*
14. *Оценить эффективность селективных и неселективных сорбционных технологий у пациентов с инфекционным и неинфекционным системным воспалительным ответом (СВО).*
15. *Определить перспективные подходы к оптимизации диагностики когнитивных нарушений у пациентов кардиохирургического профиля и выбрать оптимальный метод оценки нейрофизиологического статуса пациентов, прошедших программу когнитивной реабилитации.*
16. *Оценить эффективность и безопасность программ комплексной реабилитации пациентов после коронарного шунтирования и реконструктивных операций на сердце с позиции оптимизации послеоперационного статуса пациента и прогноза.*
17. *Выявить предикторы ранней и отсроченной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) у больных с инфарктом миокарда и блокадами сердца, позволяющие разработать модели прогнозирования целесообразности имплантации водителя ритма.*

Материал исследования: показатели статистического учета заболеваемости и смертности в Кузбассе, медицинские свидетельства о смерти (Кузбасс, n=254), заполненные анкеты сотрудников медицинских организаций, оказывающие помощь пациентам с БСК, постоянно проживающие на территории г. Кемерово и Кемеровского района жители – респонденты эпидемиологического исследования (n=1 598), жители Горной Шории (901 человек коренной национальности и 508 человек некоренной национальности) всего в наблюдательные и интервенционные исследования включено 4600

пациентов с различными БСК, которые подвергались комплексу клинических и лабораторно-диагностических исследований и лечебно-реабилитационных вмешательств.

Методы исследования и использованная аппаратура:

- Демографические;
- Клинико-лабораторные;
- Антропометрия (измерение индекса массы тела и окружности талии);
- Психологические
- Инструментальные;
- Статистические;
- Электроэнцефалография;
- Иммуноферментный анализ.
- Генотипирование;

Полученные результаты и новизна:

Степень внедрения: Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) и Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша. По результатам исследования опубликованы 102 статьи, 1 монография, 3 методических рекомендации, 7 объектов интеллектуальной собственности. Защищены 4 докторских диссертации, 5 кандидатских диссертации.

Рекомендации по внедрению. Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонифицированных программ диагностики, оценки риска и первичной и вторичной профилактики БСК с учетом коморбидности и неблагоприятного влияния коронавирусной инфекции, а также для оптимизации существующих организационных технологий здоровьесбережения и управления сердечно-сосудистым риском на популяционном, региональном и индивидуальном уровнях.

Область применения: региональные органы управления здравоохранением в части улучшения программ профилактики БСК, а также развития кардиологической службы субъектов РФ, кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, терапия, нейрофизиология, неврология, эндокринология, патологическая физиология, лучевая диагностика, реаниматология, кардиоанестезиология, рентгеноэндоваскулярная хирургия, амбулаторно-поликлиническая служба, эпидемиология, реабилитация и восстановительное лечение, клиническая лабораторная диагностика, профилактическая медицина.

ВВЕДЕНИЕ

Концепция современной медицины основывается на факте, что различные социально-значимые заболевания утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус коморбидности. Распространенность коморбидности значительно растет в современном мире и охватывает почти четверть взрослого населения развитых стран. Коморбидность связана не только с более высокой смертностью, но и с более высокими показателями инвалидности, с более распространенными побочными эффектами медикаментозного лечения вследствие полипрагмазии, с повышенным использованием ресурсов системы здравоохранения, а также с более низким качеством жизни пациентов. Особую значимость проблема коморбидности приобретает в современном контексте постпандемийного периода новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Коронавирусная инфекция характеризуется комплексным эффектом в отношении известных патологических процессов и заболеваний, повышая эффект коморбидности и приводя к развитию атеротромботических событий и полиорганной дисфункции, в связи с чем произошло значительное ухудшение показателей здоровья населения в индустриальных странах, включая Россию. Особую актуальность проблема коморбидности приобретает в регионах с неблагоприятными экологическими и климатическими условиями. К таковым относится Сибирь. Это требует комплексной оценки феномена коморбидности на всех уровнях с учетом региональной специфики: молекулярном, генетическом, организменном, популяционном и организационном в масштабах системы управления факторами риска БСК. В связи с этим результаты проведенных исследований представлены в зависимости от изучаемых явлений и систем: эпидемиологические данные и организационные технологии здравоохранения, когорты пациентов с различными БСК с оценкой эффектов коморбидности, тканевая и молекулярно-генетическая патология, медицинские хирургические вмешательства, особенности подходов к нейрокогнитивной и физической реабилитации в условиях коморбидности. Выявление комплекса молекулярно-генетических, эпидемиологических и клинических механизмов реализации различных форм коморбидности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и разработка на основе этих знаний эффективных программ управления риском неблагоприятного прогноза является прикладной целью проведенной научно-исследовательской работы. Выявление коморбидности на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, определение информативных предикторов неблагоприятных прогностических эффектов коморбидности, учет ее составляющих в инновационных моделях рискметрии для первичной и вторичной профилактики в перспективе позволит реализовать концепцию

персонализированной медицины, сформировать инновационную модель управления качеством оказания медицинской помощи, которая выходит за рамки традиционных подходов лечения конкретных заболеваний. Выявленные закономерности позволят определить вклад региональной составляющей в формирование уровней распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и показателей общественного здоровья, изученные молекулярно-генетические маркеры позволят персонализированно оценивать индивидуальный сердечно-сосудистый риск при различных БСК в рамках первичной и вторичной профилактики, внедрение в практическую медицину инновационных медицинских технологий хирургического лечения и реабилитации БСК с учетом коморбидности позволит в более эффективно проводить здоровьесбережение и снизит показатели сверхсмертности в постковидный период в развитых странах.

Глава 1. Оценка перспектив улучшения деятельности учреждений здравоохранения, оказывающих высокотехнологичную помощь при болезнях системы кровообращения (БСК)

Цель: провести анализ текущего состояния реализации Программы профилактики ССЗ как составной части федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и соответствующих региональных программ в отдельных субъектах Российской Федерации (РФ) и предложить направления ее совершенствования.

В целях реализации федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», Постановления Правительства РФ от 26.12.17 №1640 «Об утверждении государственной программы РФ «Развитие здравоохранения», начиная с 2020 г. осуществляется лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях пациентов высокого риска, ОНМК, ИМ, а также которым выполнены АКШ, ЧКВ со стентированием КА по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и находящихся на диспансерном наблюдении (Программа профилактики ССЗ) [1]. Финансовое обеспечение Программы профилактики ССЗ как составной части федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и соответствующих региональных программ осуществляется за счет субсидий федерального бюджета, которые предоставляются в целях софинансирования расходных обязательств субъектов РФ. Субсидии не распространяются на лиц с указанными заболеваниями, имеющими право на получение социальной услуги в виде обеспечения лекарственными препаратами для медицинского применения в соответствии с ФЗ №178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [2]. Ежегодный объем финансового обеспечения Программы профилактики ССЗ за счет федерального бюджета, начиная с 2020 г., составляет 10 150,0 млн руб. [3].

На момент утверждения программы в 2020 г. пациенты, перенесшие ОНМК, ИМ, АКШ, ЧКВ со стентированием КА по поводу ССЗ, должны были обеспечиваться необходимыми лекарственными препаратами в течение 1 года с момента постановки на диспансерный учет в соответствии с приказом Минздрава России от 09.01.20 №1н [4]. С 2021 г. установлена федеральная норма, регулирующая обеспечение лекарственными препаратами пациентов в течение 2 лет с даты установления диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства в соответствии с перечнем препаратов, утвержденным приказом Минздрава России от 24.09.21 №936н [5]. Перечень включает 23 наименования лекарственных препаратов с указанием лекарственных форм (включены только пероральные формы-таблетки, капсулы) и дозировок. Все препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [6] и относятся к

различным группам анатомо-терапевтическо-химической классификации, это, в частности, антиаритмические препараты, антитромботические средства, гиполипидемические средства, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и др. Отдельная экспертная процедура выбора лекарственных препаратов для включения в рассматриваемый перечень не предусмотрена. В настоящее время в открытых информационных ресурсах нет консолидированной информации о реализации Программы профилактики ССЗ в субъектах РФ. Проведенное исследование является попыткой комплексной оценки результатов внедрения Программы профилактики ССЗ на местах и подготовки предложений по ее дальнейшему совершенствованию.

Материал и методы. Разработана анкета, включающая 30 вопросов, которые затрагивают основные параметры реализации Программы профилактики ССЗ в субъектах РФ, в частности: начало внедрения, соотношение источников финансирования (федеральный/региональный бюджеты), нормативное регулирование, сроки начала получения пациентами лекарственных препаратов, сроки постановки на диспансерный учет, количество включенных пациентов, доля лиц, находящихся на диспансерном наблюдении и обеспеченных лекарственными препаратами, сроки проведения консультативных приемов, причины исключения из Программы профилактики ССЗ, способы информационного взаимодействия участников, показатели и оценка эффективности реализации, рекомендации по совершенствованию и прочее. Проведено анкетирование 9 экспертов (главных внештатных специалистов (ГВС) – кардиологов, неврологов или терапевтов) 9 субъектов РФ (Республика Карелия, Республика Коми, Волгоградская область, Алтайский край, Кемеровская область, Самарская область, Нижегородская область, Рязанская область, Московская область). Период исследования: ноябрь - декабрь 2021 г.

Результаты. Во всех включенных в анализ субъектах РФ с марта-июня 2020 г. реализуется Программа профилактики ССЗ как составная часть федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и соответствующих региональных программ. Финансовое обеспечение осуществляется по большей части за счет средств федерального бюджета, доля которого составляет 75-99% в зависимости от субъекта РФ. В части субъектов РФ (Республика Карелия, Республика Коми, Волгоградская область, Алтайский край) до внедрения федерального проекта действовали и действуют в настоящее время собственные региональные программы льготного лекарственного обеспечения пациентов с ССЗ в амбулаторных условиях, финансируемые за счет средств бюджетов субъектов. На уровне субъектов РФ Программа профилактики ССЗ регулируется приказами региональных органов управления здравоохранением, утвержденных в 2020-2021 гг.

Практически во всех исследуемых субъектах, кроме Республики Коми, несмотря на изменение федерального законодательства по увеличению периода обеспечения пациентов в амбулаторных условиях лекарственными препаратами с одного года до двух лет с даты постановки на диспансерный учет, начиная с 1 января 2021 г., региональные нормативные правовые документы не корректировались.

Во всех субъектах РФ, за исключением Волгоградской области, наблюдается рост количества пациентов, включенных в Программу профилактики ССЗ в период с 2020 по 2021 г. Частыми причинами исключения пациентов из Программы профилактики ССЗ были отказ пациента приходить на повторные визиты после постановки на диспансерный учет (50%), смерть пациента (24%), переезд в другой регион (12%). Кроме этого, пациентов исключали из Программы профилактики ССЗ в связи с получением инвалидности и, как следствие, с приобретением права на лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях в соответствии с ФЗ от 17.07.99 №178-ФЗ «О государственной социальной помощи». В проанализированных субъектах РФ установлены различные сроки начала получения пациентами, перенесшими ОНМК, ИМ, АКШ, ЧКВ со стентированием КА по поводу ССЗ, лекарственной терапии в рамках Программы профилактики ССЗ – в день установления диспансерного наблюдения или в день выписки пациента из стационара. Фактические показатели постановки пациентов, перенесших ОНМК, ИМ, АКШ, ЧКВ со стентированием КА, на диспансерный учет в зависимости от региона в 2021 г. варьировали от 74,9% (Республика Карелия) до 100% (Самарская область), обеспечения лекарственными препаратами от 82,6 (Республика Карелия) до 97,5% (Самарская область). Следует отметить, что по рассматриваемым показателям в части субъектов РФ оценивается эффективность реализации Программы профилактики ССЗ – региональными нормативными документами устанавливаются целевые значения показателей. Значения показателей в зависимости от региона варьируют от 80 до 100% (Республика Карелия, Самарская область). Условиями, при которых пациентам, перенесшим ОНМК, ИМ, а также которым выполнены АКШ, ЧКВ со стентированием КА по поводу ССЗ, выписывается льготный рецепт по Программе профилактики ССЗ в зависимости от субъекта РФ, служат: установление диспансерного наблюдения и/или внесение сведений о пациенте в реестр льготных категорий граждан, а также обязательное условие – отсутствие у пациента права на получение лекарственных препаратов в амбулаторных условиях в соответствии с ФЗ от 17.07.99 №178-ФЗ «О государственной социальной помощи». Во всех проанализированных регионах информирование поликлиник о включаемых в Программу профилактики ССЗ пациентах осуществляется посредством региональных медицинских информационных систем. Кроме этого, в части регионов (Республика Коми, Волгоградская, Нижегородская,

Рязанская области) стационары дополнительно осуществляют устное информирование поликлиник. Среди задач региональных медицинских информационных систем в рамках реализации Программы профилактики ССЗ в зависимости от субъекта указаны следующие: ведение учета пациентов, перенесших ОНМК, ИМ, а также которым выполнены АКШ, ЧКВ со стентированием КА по поводу ССЗ, ведение регистров пациентов, включенных в Программу профилактики ССЗ, оформление льготных рецептов, учет количества выданных рецептов по медицинским организациям, определение потребности и формирование заявки на обеспечение лекарственными препаратами, ведение реестра врачей, ответственных за выписку льготных рецептов. В (табл. 1) представлена оценка главным внештатным специалистом эффективности реализации Программы профилактики ССЗ в субъектах РФ.

Таблица 1 – Оценка главными внештатными специалистами эффективности реализации Программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в 9 субъектах Российской Федерации

| Субъект РФ | Критерии оценки | | | | |
|-----------------------|---|--|---|---|--|
| | Обеспеченность пациентов лекарственными препаратами | Осуществление диспансерного наблюдения | Своевременная выписка льготных рецептов пациентам | Своевременное получение лекарственных препаратов пациентами | Отлаженная система маршрутизации пациентов |
| Республика Карелия | Удовлетворительно | Удовлетворительно | Удовлетворительно | Хорошо | Хорошо |
| Республика Коми | Удовлетворительно | Неудовлетворительно | Неудовлетворительно | Неудовлетворительно | Неудовлетворительно |
| Волгоградская область | Хорошо | Хорошо | Отлично | Хорошо | Отлично |
| Самарская область | Хорошо | Хорошо | Удовлетворительно | Хорошо | Хорошо |
| Нижегородская область | Хорошо | Хорошо | Отлично | Отлично | Отлично |
| Алтайский край | Хорошо | Хорошо | Хорошо | Хорошо | Хорошо |
| Кемеровская область | Хорошо | Удовлетворительно | Неудовлетворительно | Неудовлетворительно | Удовлетворительно |
| Рязанская область | Хорошо | Удовлетворительно | Хорошо | Хорошо | Удовлетворительно |
| Московская область | Хорошо | Хорошо | Хорошо | Хорошо | Хорошо |

Наблюдается существенная межрегиональная дифференциация в зависимости от оцениваемого критерия. Среди мер, направленных на повышение эффективности реализации Программы профилактики ССЗ, экспертами указаны следующие: создание амбулаторных кардиологических центров; коррекция лекарственной терапии в

зависимости от показаний; обеспечение доступности всех методов диагностики (инструментальные и лабораторные); внедрение электронного рецепта; введение жесткого контроля диспансерного наблюдения пациентов и достижения целевых параметров (уровень артериального давления, ЛПНП, дистанция 6-минутной ходьбы и т.д.); совершенствование региональных медицинских информационных систем; совершенствование регистра пациентов, учет пациентов на уровне поликлиники; продление Программы профилактики ССЗ для установленных категорий пациентов (пожизненное лекарственное обеспечение).

Заключение. Представлен анализ реализации Программы профилактики ССЗ как составной части федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и соответствующих региональных программ на примере 9 субъектов РФ в 2020-2021 гг. В подавляющем числе субъектов РФ наблюдается рост количества пациентов, включенных в Программу профилактики ССЗ в период с 2020 по 2021 г. В некоторых субъектах РФ урегулирована возможность получения пациентами необходимых лекарственных препаратов сразу после выписки из стационара, в некоторых – после постановки на диспансерный учет. Отмечаются высокие показатели постановки профильных пациентов на диспансерный учет и обеспечения лекарственными препаратами. Урегулированы вопросы информирования пациентов о возможностях амбулаторного лекарственного обеспечения, определен порядок взаимодействия стационаров и поликлиник. Осуществляется закупка всех необходимых препаратов в рамках установленного перечня, включающего 23 наименования. Основные направления совершенствования Программы профилактики ССЗ, обсуждаемые экспертами, затрагивают как региональный, так и федеральный уровни.

Прикладная ценность настоящего исследования видится в его практической ориентации на улучшение клинико-организационных механизмов профилактики ССЗ, что имеет особое значение в связи с высокой долей смертности от БСК. Его результаты могут быть внедрены в практику деятельности региональных органов управления здравоохранением в направлении повышения эффективности реализации программ профилактики ССЗ.

Глава 2. Изучение организационных факторов неблагоприятных исходов болезней системы кровообращения в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Цель - оценить качество проводимого диспансерного наблюдения у лиц, умерших на дому от острых и хронических форм болезней системы кровообращения.

Класс БСК является наиболее важной проблемой общественного здравоохранения. Однако, несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания относятся к наиболее распространенным хроническим заболеваниям, ведущим к высоким уровням инвалидности и смертности во всем мире, они признаны одними из наиболее предотвратимых и контролируемых [7]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), а также исследование «Глобальное бремя болезней» ежегодно сообщают о БСК как основной причине смерти во всем мире. Так, по данным ВОЗ в 2019 году потери общества от болезней сердца и сосудов составляли треть всех смертей в мире. В России на долю БСК пришлось 47% всех смертей [8]. В Кемеровской области-Кузбассе рост смертности от БСК за пятилетний период (2016-2020 год) составил 43,2%, а за период с 2019 по 2020 год – 22,9% с 657,4 до 807,7 на 100 тысяч населения, то есть практически половину от пятилетнего уровня [9]. Необходимо отметить, что негативное влияние на смертность от БСК оказала сложившаяся эпидемиологическая ситуация. Рост смертности пришелся на период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В сложившихся условиях бесспорно приоритетной задачей первичного звена стало оказание медицинской помощи при COVID-19, а объемы профилактической помощи, диспансеризации существенно снижены или прекращены [10].

В соответствии с приказом МЗ РФ №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» 01.09.2022 лица с определенными БСК должны консультироваться и обследоваться на уровне первичного звена здравоохранения не менее 2 раз в год в течение всей жизни. Такая кратность визитов призвана снизить показатели смертности, в том числе и на дому. Однако данные 2020 года по анализу качества диспансерного наблюдения, свидетельствуют не только о его низком уровне, но и не достижении целевых показателей [11]. Несомненно, своевременность и эффективное диспансерное наблюдение имеет обратную связь с неблагоприятным исходом БСК [12].

Материал и методы. Проведен анализ смертности по всем территориям Кемеровской области–Кузбасса на основании предварительных данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Кемеровской области "Кемеровостат" за 2021 год. Среди муниципальных и городских округов были выявлены те, где наблюдалось превышение смертности от БСК в сравнении со среднеобластными показателями. С учетом представления предварительных данных по смертности от БСК в Кемеровской области и этических норм названия территорий в данной статье не

предоставлены. Далее было выполнено ранжирование данных по уровню смертности на 100 тысяч населения и выбраны три территории с самым высоким анализируемым показателем.

Следующий этап заключался в анализе медицинских свидетельств о причинах смерти среди умерших вне медицинских учреждений определения возрастной и нозологической структуры (n=254) по данным электронной базы Кузбасского информационно-аналитического центра. Кодирование причин смерти осуществлялось в соответствии международной классификации болезней 10 пересмотра. Среди БСК (код I00-I99) выделены острые и хронические формы заболеваний. К острым формам заболеваний отнесена ишемическая болезнь сердца (ИБС): код I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I24.8. К хроническим формам заболеваний отнесена ИБС: код I25.1, I25.3, I25.5, I25.8, а также болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением: код I11.0, I13.0, цереброваскулярные болезни: код I63.9, I67.8, I69.8, и другие болезни, не перечисленные выше: код I27.8, I42.0, I42.1, I42.6, I42.8, I49.5, I50.0, I70.9, I71.0, I71.1. От выбранных в исследование территорий были представлены формы N 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» и N 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения». Получено и проанализировано 56 медицинских и контрольных карт из запрошенных 254. Анализ качества диспансерного наблюдения основывался на сопоставлении видов и объемов лечебно-диагностических мероприятий клиническим рекомендация и приказу МЗ РФ №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 01.09.2022.

Результаты. Анализ медицинских свидетельств о смерти (n=254) продемонстрировал, что острая форма БСК, как основная причина смерти, выявлена у 17,7% выборки (n=45), хроническая БСК – у 82,3% (n=209). В структуре умерших преобладала группа старческого возраста – 42,1% (n=107). Выборка в большей мере представлена женщинами 55,5% (n=141), чем мужчинами 44,5% (n=113). Данные полученных 56 амбулаторных и контрольных карт приведены в (табл. 2)

Таблица 2 - Общая характеристика пациентов согласно формам N 025/у и N 030/у, n=56

| Параметр | | п, (%) |
|----------------------------------|---------|-----------|
| Пол | Мужской | 26 (46,4) |
| | Женский | 30 (53,6) |
| Возрастные группы умерших | | |
| До 44 лет | | 2 (3,6) |
| 45-59 лет | | 4 (7,1) |
| 60-74 года | | 22 (39,3) |
| 75-90 лет | | 21 (37,5) |
| 90 лет и старше | | 7 (12,5) |

| Основная причина смерти | |
|--|------------|
| I21.0 Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда | 1 (1,8) |
| I21.2 Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций | 1 (1,8) |
| I22.0 Повторный инфаркт передней стенки миокарда | 1 (1,8) |
| I24.8 Другие формы острой ишемической болезни сердца | 6 (10,7) |
| I11.0 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с сердечной недостаточностью | 11 (19,6) |
| I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца | 18 (32,1) |
| I25.5 Ишемическая кардиомиопатия | 3 (5,4) |
| I25.8 Другие формы хронической ишемической болезни сердца | 9 (16) |
| I42.6 Алкогольная кардиомиопатия | 3 (5,4) |
| I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга | 3 (5,4) |
| Временной период, прошедший с момента последнего обращения в медицинскую организацию прикрепления | |
| Менее месяца | 15 (26,8) |
| От 1 месяца до 1 года | 21 (37,5) |
| 1-3 года | 10 (17,85) |
| Более 3 лет | 10 (17,85) |
| Количество заболеваний в анамнезе у пациентов умерших на дому | |
| Нет | 3 (5,4) |
| Одно | 12 (21,4) |
| Два | 6 (10,7) |
| Три и более | 35 (62,5) |
| Анамнез пациентов умерших на дому | |
| Артериальная гипертензия | 43 (76,8) |
| Стабильная ишемическая болезнь сердца | 29 (51,8) |
| Хроническая сердечная недостаточность | 28 (50) |
| Фибрилляция предсердий | 7 (12,5) |
| Иные заболевания (сахарный диабет, онкологическое заболевание, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз, цереброваскулярная болезнь, хроническая железодефицитная анемия, хронический пиелонефрит, системная склеродермия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение) | 47 (83,9) |
| Индекс коморбидности (по Charlson) | |
| 2 балла | 3 (5,3) |
| 3 балла | 9 (16,1) |
| 4 балла | 9 (16,1) |
| 5 и более баллов | 35 (62,5) |

Выявлено, что с момента последнего визита в поликлинику до наступления смерти в срок до месяца обращалось 26,8% (n=15) пациентов, от 1 месяца до 1 года – 37,5% (n=21), от 1 года до 3 лет как и за период >3 лет прошло у одинакового количества умерших – 17,85% (n=10), (Рисунок. Неблагоприятных исходов при хронических формах БСК в течение месяца с момента последнего обращения было 21,4% (n=12) случаев, через год – 35,7% (n=20), от острых форм БСК – умерло 5,4% (n=3) и 1,8% (n=1) пациентов, соответственно. В группе лиц с тремя и более заболеваниями за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения за месяц и в период 1 мес.–1год до смерти обратилось

19,6% (n=11) и 23,2% (n=13), соответственно. Минувя временную границу 1 год число обратившихся сократилось до 14,3% (n=8), >3 лет - до 5,4% (n=3).

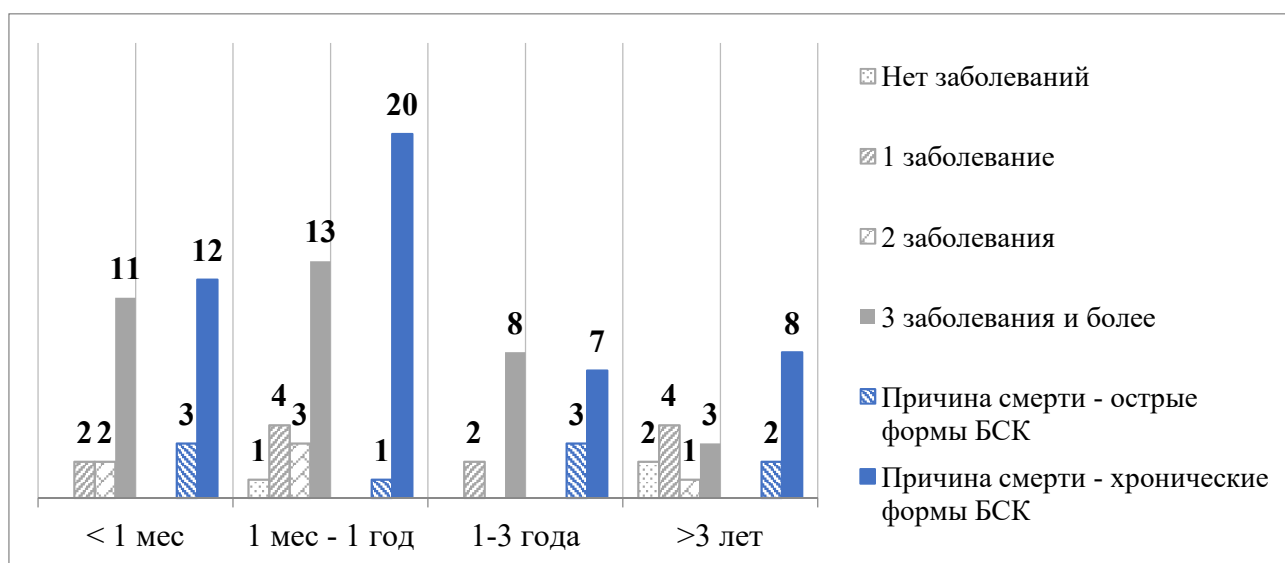


Рисунок 1 – Количество нозологий в анамнезе, основная причина смерти и сроки обращения за медицинской помощью, абс. число умерших.

При оценке качества диспансерного наблюдения выявлено, что на визиты в медицинское учреждение в течение года до наступления летального исхода хотя бы один раз приходили 36 человек (64,3%) из 54 включенных в исследование: 30 (83,3%) пациентов – с артериальной гипертензией, 20 (55,5%) – с ИБС, 5 (13,8%) – с фибрилляцией предсердий, 20 (55,5%) – с хронической сердечной недостаточностью. Преобладали полиморбидные пациенты.

Выявлено недостаточное обследование пациентов: лабораторно – лишь у 44,4% (n=16) определен уровень общего холестерина, у 8,3% (n=3) – уровень липопротеидов низкой плотности; инструментально – 36,1% (n=13) записана электрокардиограмма, 16,7% (n=6) – проведена эхокардиография. Консультация врача-кардиолога проведена 11,1% (n=4) пациентам. Среди пациентов с артериальной гипертензией достижение целевого уровня артериального давления наблюдалось у 43,3% (13 из 30). Контроль уровня общего холестерина у пациентов с ишемической болезнью сердца установлен в 20% случаев (4 из 20), а компенсация хронической сердечной недостаточности достигнута лишь у 5% (1 из 20), контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий выполнен у 80% (4 из 5).

Заключение. Существующий механизм организации проведения диспансерного наблюдения у лиц с острыми и хроническими формами БСК на территории Кемеровской области-Кузбассе реализуется не в полном объёме. Это в свою очередь влечет

недостаточное качество медицинской помощи, оказываемое в рамках диспансерного наблюдения и повышение смертности от БСК. Внедрение различных вариантов телемедицинских технологий в проведении диспансерного наблюдения в условиях пандемии может стать не только альтернативой, но и инструментом для снижения смертности от БСК.

Оценка качества проводимой диспансеризации в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, установленная взаимосвязь с обращаемостью и смертностью от острых и хронических форм БСК позволит выявить и модернизировать организационные факторы неблагоприятных исходов БСК в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Глава 3. Повышение результативности труда на основе совершенствования процессов системы менеджмента качества (СМК) медицинской организации

Цель: изучить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на деятельность персонала организации кардиологического профиля, а также провести анализ факторов, влияющих на производительность труда сотрудников медицинской

Деятельность во время пандемии медицинским персоналом ассоциируется с высоким риском заражения и боязнью заразить родных, работой в специализированной одежде, интенсивным трудом, связанным с увеличением больных, нарастающей усталостью. Исследователи отмечают, что указанные условия увеличивают риск профессионального выгорания, проблем с психическим здоровьем, выражаемых в тревожности, депрессии, бессоннице и стрессе, что влечет за собой снижение эффективности труда [13]. Выгорание, вызванное пандемией, может негативно сказываться на уходе за пациентами [14]. К наиболее частым психическим нарушениям постковидного синдрома относятся астения (17–72%), когнитивные нарушения (12–55%), тревога (10–48%), депрессия (7–43%), бессонница (26–40%) и стрессовые расстройства (6–31%), которые не редко сочетаются между собой и образуют особый клинический астеноневротический синдром, сопровождающийся депрессией и когнитивной дисфункцией [15]. COVID-19 подверг проверке национальные системы здравоохранения, заставив оценить потенциал противодействия и степень готовности к реагированию на чрезвычайные ситуации. Был сделан вывод о необходимости укрепления имеющейся

системы здравоохранения, пересмотра существующих механизмов работы и консолидации человеческих ресурсов для приобретения устойчивости к подобным обстоятельствам [16]. Последствия синергетического воздействия личностных, организационных, отраслевых и глобальных изменений, вызванных пандемией, на результативность деятельности МО еще предстоит оценить организаторам здравоохранения. Авторы настоящего исследования разделяют мнение о том, что адаптация систем управления к подобным вызовам способна создать более устойчивые организационные структуры [17], которые требуют предметного изучения с учетом профиля оказываемой МП и последствий для динамики результативности и производительности труда. Известно, что в мировом масштабе проблема повышения эффективности и производительности труда работников здравоохранения ассоциируется с улучшением оказания медицинской помощи, достижением Целей развития тысячелетия [18]. Следовательно, изучение факторов, которые этому способствуют - теоретически ценная и практически значимая задача. В России проблема повышения производительности труда рассматривается на национальном уровне и формализована в приоритетном национальном проекте «Производительность труда», что подчеркивает высокую значимость данного вопроса для развития экономики и социальной сферы.

Не углубляясь в дискуссию о сложности определения категории производительности труда (ПТ) применительно к отрасли здравоохранения, в рамках настоящего исследования будем трактовать данное понятие как «показатель плодотворности целесообразной деятельности работников, которая измеряется количеством работы, сделанной в единицу времени» [19]. Считаем, что универсальность данного определения позволяет применять показатель производительности труда для всех профессиональных категорий медицинской организации. Существует мнение, что при изучении любого экономического объекта необходимо учитывать влияние как внешних, так и внутриэкономических факторов [20], в связи с чем под факторами, влияющими на ПТ, авторами настоящего исследования понимаются внешние обстоятельства, причины, которые воздействуют на показатели производительности труда персонала [21].

В настоящее время в отечественных публикациях представлен обширный материал, связанный с изучением факторов, влияющих на изменение ПТ персонала в отраслях реального сектора экономики и некоторых направлениях социальной сферы и одновременно наблюдается дефицит прикладных исследований, связанных с изучением данного вопроса применительно к области здравоохранения. В этом видится научная новизна настоящей работы и её практическая ценность для данной фундаментальной темы.

Материал и методы. Для оценки влияния пандемии на результативность деятельности сотрудников ГБУЗ «Кузбасского кардиологического клинического диспансера им. академика Л.С. Барбараша» (КККД) в качестве объекта исследования был выбран персонал МО, предметом – мнение персонала. Период исследования – 2012, 2021 гг. В анкетировании приняли участие 647 чел. в 2012 г. и 616 чел. в 2021 г., что составило 70,4% и 61,4 % от основного состава персонала всех профессиональных групп КККД. Среди всех опрошенных в 2012 г. и в 2021 г. доля врачей составляла 25,7% и 22,8 %, СМП – 40,0% и 32,3%, ММП – 13,4% и 10,2% соответственно, АУП 3,4% и 4,5% и СО – 17,5% и 30,2% соответственно. Доля медицинского персонала в 2012 г. составляла 56,5%, не медицинского – 43,5%; в 2021 г.: 38,1% и 61,9% соответственно, $p=0,000001$. Средний возраст анкетированных – $39,9 \pm 12,11$ лет и $40,72 \pm 18,37$ лет ($p=0,384$). Среди респондентов преобладали женщины – 85,5% и 73,5% ($p=0,00001$) соответственно.

Социологический опрос проводился в марте 2012 г. (бумажный носитель) и в ноябре 2021 г. (Google ссылка) непосредственно на рабочем месте по инструкции.

Для оценки влияния различных факторов, влияющих на ПТ сотрудников в марте 2021 года был проведен социологический опрос, в котором объем выборки составил – 512 человек (51,2% от основного состава персонала всех профессиональных групп); из них: врачи – 127 (24,8%), средний медицинский персонал – 199 (38,8%), младший медицинский персонал – 59 (11,5%), сотрудники прочих служб – 114 (22,2%), административно-управленческий персонал (АУП) – 13 (2,7%); мужчины – 94 чел. (18,3%), женщины - 431 чел. (81,7%). Средний возраст опрошенных 32 года.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (лицензия № ВХХR411G487425FA-C от 24.08.2011г.). Ранговые вопросы кодировались по пятибалльной шкале Лайкерта: самому положительному ответу соответствует 5 баллов, самому отрицательному – 1 балл. Далее рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Проверка на нормальность распределений показателей не проводилась, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Для сравнения качественных переменных применялся Хи-квадрат Пирсона. Расчет долей респондентов, давших те или иные ответы на вопросы анкеты (р, %). Критическим уровнем статистической значимости принимался $p \leq 0,05$.

Результаты. Отметим, что система менеджмента качества КККД соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2015, с 2017 года внедряется проект «Новая модель медицинской организации», на принципах «Бережливого производства» [22]. В 2012 году на вопрос «Как Вы в целом оцениваете результативность (эффективность) труда сотрудников в Вашем подразделении?» высокие оценки выставили 83,2% опрошенных, низкие – 8,0% и затруднились с ответом – 8,8%. Ответы респондентов в 2021 г.

распределились соответственно 95,6%, 4,4% и 0,0% ($p=0,0001$). Анализ ответов по профессиональным категориям показал наличие статистически значимых различий (табл. 3). В 2021 г. отмечается прирост ответов варианта «высоко» во всех группах респондентов. Отрицательная динамика по поводу низкой результативности характерна для всех профессиональных категорий за исключением младшего медицинского персонала.

Таблица 3 – Уровень результативности (эффективности) труда сотрудников в подразделении, %.

| Варианты ответа | Профессиональные категории/годы | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------------|------|--------|------|--------|------|---------|------|-------|------|
| | Врачи | | СМП | | ММП | | СО | | АУП | |
| | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 |
| Высоко | 87,7 | 95,4 | 87,9 | 96,8 | 76,0 | 87,7 | 79,2 | 97,1 | 62,5 | 96,2 |
| Низко | 5,2 | 4,7 | 8,4 | 3,2 | 6,3 | 12,3 | 8,9 | 2,9 | 25,0 | 3,9 |
| Затрудняюсь ответить | 7,1 | 0,1 | 3,7 | 0 | 17,7 | 0 | 11,9 | 0 | 12,5 | 0,1 |
| p | 0,0078 | | 0,0021 | | 0,0025 | | 0,00001 | | 0,016 | |

При оценке результативности (эффективности) всей организации в 2021 г. отмечается прирост ответов «высоко» по всем профессиональным категориям в сравнении с 2012 г. В 2021 году наблюдается незначительное увеличение доли врачей, по мнению которых, деятельность КККД характеризуется низкой эффективностью. Среди ММП показатели данной оценки в сравнении с 2012 г. остались на прежнем уровне, а среди остальных категорий наблюдается отрицательная динамика (табл. 4).

Таблица 4 – Уровень результативности (эффективности) труда сотрудников в организации, %.

| Варианты ответа | Профессиональные категории/годы | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------------|------|---------|------|--------|------|---------|------|-------|------|
| | Врачи | | СМП | | ММП | | СО | | АУП | |
| | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 | 2012 | 2021 |
| Высоко | 83,6 | 93,8 | 81,7 | 96,8 | 67,6 | 91,5 | 57,7 | 97,1 | 78,6 | 100 |
| Низко | 5,9 | 6,3 | 5,7 | 2,7 | 8,5 | 8,5 | 9,3 | 2,9 | 7,1 | 0 |
| Затрудняюсь ответить | 10,5 | 0,1 | 12,6 | 0,5 | 23,9 | 0 | 33,0 | 0 | 14,3 | 0 |
| p | 0,0008 | | 0,00001 | | 0,0003 | | 0,00001 | | 0,049 | |

Интерес представляют ответы на вопрос о возможности работать с большей отдачей и результативностью. Так, в 2012 г. 66,9% персонала были готовы работать с большей результативностью, не готовы – 21,6% и затруднились ответить – 11,5%. В опросе 2021 г. ответы были более четкие – 70,6%, 29,4% и 0% соответственно ($p=0,00001$).

На вопрос о резервах для повышения результативности работы получены статистически значимые различия в двух периодах исследования (табл. 5). Так, отмечен рост факторов: «повышение заработной платы» с 62,0% в 2012 г. до 81,0% в 2021 г. ($p=0,00001$), «более справедливая оценка труда» с 24,7% до 32,7% ($p=0,003$), «улучшение организации труда» с 23,1% до 33,8% ($p=0,00007$), «улучшение морально-психологического климата в коллективе» с 9,5% до 15,8% ($p=0,0015$), «увеличение

социальных льгот от учреждения» с 9,2% до 19,0% ($p=0,00001$) соответственно. Снизилась роль фактора «расширение возможностей для повышения квалификации» с 16,8% до 11,6% ($p=0,012$). Среди других вариантов в 2012 г. (1,6% ответов) указали: наличие высокотехнологичного медицинского оборудования и менее плотный график приема. В 2021 г. – «премии» и «отдых в санатории» (0,4%, $p=0,035$).

Таблица 5 – Резервы для повышения результативности работы, % ответов

| Резервы для повышения результативности сотрудников | 2012 | 2021 | p |
|---|-------------|-------------|----------|
| повышение заработной платы | 62,0 | 81,0 | 0,00001 |
| более справедливая оценка труда | 24,7 | 32,7 | 0,003 |
| улучшение организации труда | 23,1 | 33,8 | 0,00007 |
| расширение возможностей для повышения квалификации | 16,8 | 11,6 | 0,012 |
| улучшение морально-психологического климата в коллективе | 9,5 | 15,8 | 0,0015 |
| увеличение социальных льгот от учреждения | 9,2 | 19,0 | 0,00001 |
| другое | 1,6 | 0,4 | 0,035 |
| затрудняюсь ответить | 12,5 | 11,0 | 0,43 |

Результаты социологического опроса показали, что к наиболее значимым факторам, влияющим на ПТ сотрудников КККД можно отнести: наличие системы стимулирования персонала (75%, $p=0,028$), уровень материально-технического обеспечения (74%, $p=0,05$), морально-психологический климат в коллективе (64%, $p=0,007$) и условия труда (63%, $p=0,26$). Полученные данные демонстрируют единство мнений сотрудников во всех профессиональных группах по поводу ключевых факторов, влияющих на производительность их труда.

Одновременно респондентами было отмечено влияние стиля руководства (40%, $p=0,014$) и регулярного повышения квалификации (45%, $p=0,001$). Последний фактор имел большее значение для врачей (61%) и среднего медицинского персонала (41%) в отличие от АУП и категории «Прочие» 39% и 35% соответственно. Во многом это объясняется особенностью медицинской деятельности, которая предполагает постоянное повышение уровня квалификации сотрудников, а также требованиями современного законодательства в области обязательного непрерывного совершенствования компетенций медицинских кадров

Заключение. Влияние пандемии COVID-19 на деятельность персонала очевидно, что выразилось в динамике их оценок в ходе двух социологических исследований. К приоритетным факторам повышения результативности и удовлетворенности персонала относятся: расширение социальных льгот, благоприятный морально-психологический климат, организация и условия труда. Устойчивость и стабильность процесса оказания медицинской помощи в этих условиях достигается, в том числе, благодаря действующей

системе менеджмента качества. На основании результатов настоящего исследования можно сделать вывод о том, что значимым фактором, влияющим на повышение ПТ сотрудников КККД, является материальное стимулирование. Однако его необходимо рассматривать вместе с остальными изученными факторами в контексте их роли для разных профессиональных групп. Авторы убеждены, что решение задачи повышения производительности труда сотрудников должно опираться на многофакторную модель, которую необходимо формировать с учетом особенностей деятельности учреждений здравоохранения. Выводы и рекомендации, сделанные авторами настоящего исследования могут быть использованы для развития системы стимулирования и оценки деятельности персонала медицинских организаций на основании измерения таких показателей как результативность и производительность труда.

Глава 4. Изучение элементов территории проживания, установленные с ними ассоциативные связи основных факторов сердечно-сосудистого риска позволит организовать качественное здоровьесориентированное пространство, задать новый тренд в профилактике различных неинфекционных заболеваний

Цель - проанализировать ассоциативные связи параметров инфраструктуры района проживания с факторами сердечно-сосудистого риска в городских и сельских популяциях крупного промышленного региона (Кузбасса).

Ведущие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение, особенно его абдоминальный тип, нарушения углеводного обмена вносят значительный вклад в формирование популяционного риска смертности [23]. Поскольку данные факторы риска являются модифицируемыми, можно ожидать снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при условии успешного проведения профилактических мероприятий. Однако сформированные подходы к сохранению и укреплению здоровья населения, не приводят к желаемому снижению распространенности факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование PURE продемонстрировало рост в распространенности таких заболеваний как, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в развитых и развивающихся странах за счет влияния на них в первую очередь социальных детерминант, среды проживания населения [24].

Инфраструктура района проживания представляет собой искусственную среду обитания, формирующую привычки и образ жизни. От того как спланировано и организовано городское или сельское пространство в долгосрочной перспективе могут зависеть эмоциональный фон и здоровье жителей [25]. Неблагоприятная искусственная среда может привести к снижению качества жизни, увеличению количества негативных эмоций, влияющих на различные системы организма, способствовать развитию заболеваний, в том числе и болезней системы кровообращения, формируя отрицательное здоровьесориентированное пространство для конкретного индивидуума. И наоборот — хорошо организованная инфраструктура позволит укрепить здоровье населения путем обеспечения зон для безопасных прогулок и занятий физической активностью, доступности объектов здравоохранения, мест работы, а, так же, оснащение населения точками продажи качественных продуктов питания.

Влияние инфраструктуры района проживания на состояние здоровья проживающего населения является новым направлением научных исследований. Для уменьшения рисков развития заболеваний сердечно-сосудистой системы большое значение имеет

формирование социально-комфортной здоровьесберегающей среды. Поэтому появляется необходимость в оценке элементов фактической инфраструктуры района проживания, изучению их ассоциаций с факторами сердечно-сосудистого риска, что представляет собой не изученное и перспективное направление, как с научной, так и практической точки зрения.

Материал и методы. В исследование, проводившееся в 2015-2017 гг. включено 1 598 респондентов, из которых 491 проживали в сельской местности, остальные в г. Кемерово (женщин – 1121, мужчин – 477). При формировании выборки использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша. В исследование вошли лица в возрасте от 35 до 70 лет. При выборе сельского района учитывалась удаленность от ближайшего города не менее 50 км с численностью населения не менее 5 000 человек. Отбор домохозяйств проводился при помощи компьютерной программы генератора случайных чисел с использованием пакета Excel. Все респонденты перед началом исследования подписали информированное согласие, одобренное Локальным Этическим комитетом НИИ КПССЗ. Включенные в исследование жители были разделены на три возрастные группы: младшая, включающая в себя лиц моложе 45 лет, средняя – 45-65 лет и старшая – более 65 лет.

Параметры инфраструктуры оценивали с помощью анкеты NEWS (оценка территории, находящейся в шаговой доступности). Данная анкета позволяет оценить адаптацию жилого района к пешим прогулкам, выполнению физической деятельности и удобству расположения основных объектов (магазины, аптеки, банки, рестораны, культурно-развлекательные объекты, парки, транспортные развязки). Оценивали удаленность различных объектов исходя из времени, которое респондент тратит, добираясь до него и его удовлетворенность в отношении расположения конкретного элемента инфраструктуры. В зависимости от ответа обследуемого на вопросы анкеты выделены параметры инфраструктуры, которые считались «неблагоприятными».

Респондентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, антропометрия (рост, вес, окружность талии), лабораторное определение уровня глюкозы и параметров липидного обмена. Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы STATISTICA версии 10.0.1011.0. Рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. С использованием логистического регрессионного анализа определяли ассоциативные связи изучаемых факторов риска с параметрами инфраструктуры, которые оценивали по

значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимался при $p \leq 0,05$.

Результаты. По мнению населения Кемеровской области, субъективная оценка качества параметров инфраструктуры района проживания представлена на (рис. 2.) Взгляды жителей города и села различались в оценке параметров инфраструктуры. Удаленность магазинов, аптек, ресторанов, остановок общественного транспорта больше беспокоила сельское население, так же как и недостаток тротуаров, культурно-развлекательных объектов, в то время как городское население в большей степени волновало оживленное движение транспорта, удаленность места работы, парковых зон [26].

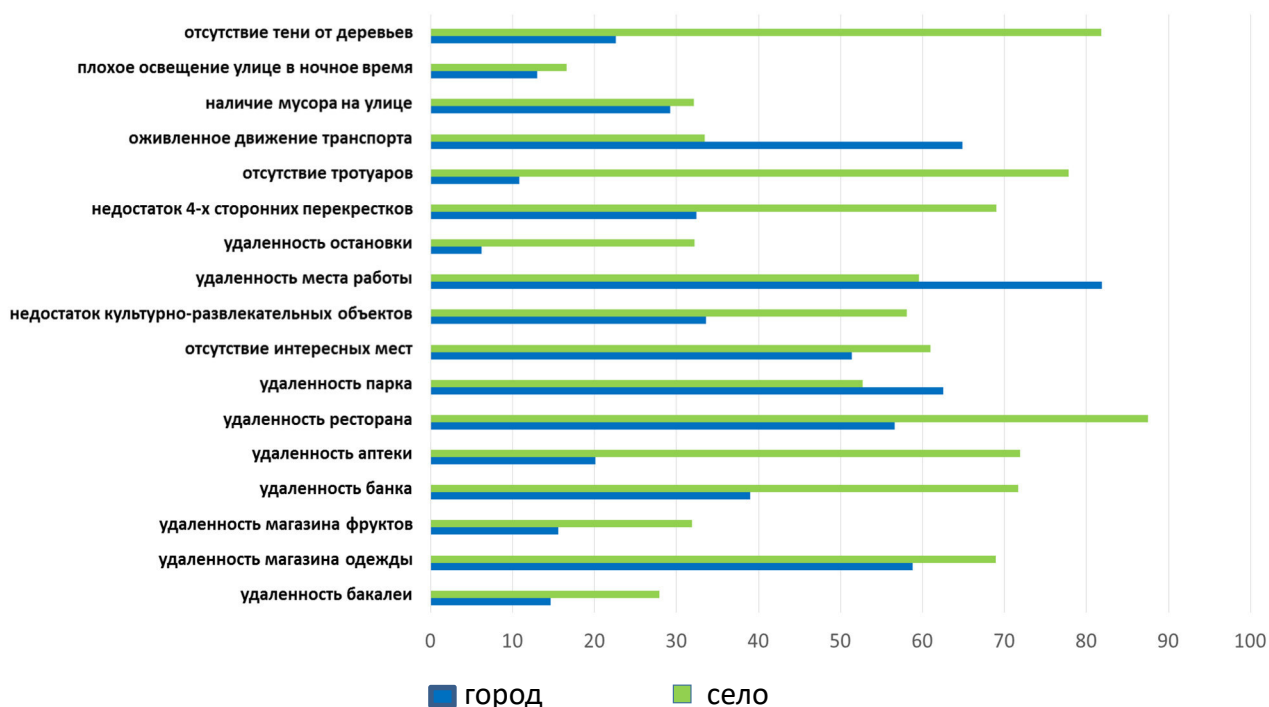


Рисунок 2 – Субъективная оценка качества параметров инфраструктуры района проживания населения г. Кемерово и отдельных сельских территорий Кемеровской области

У лиц младшей возрастной группы жителей города по сравнению с респондентами старшего возраста отмечен больший процент лиц, неудовлетворенно относящихся к следующим параметрам инфраструктуры: удаленность места работы, малое количество 4-х сторонних перекрестков, отсутствие тротуаров в окрестностях, плохое освещение улиц в ночное время, отсутствие тени от деревьев, большое количества мусора на улице. В свою очередь, лица старше 65 лет чаще отмечали недоступность магазинов фруктов, чем население младшей возрастной группы и удаленное расположение банка, чем респонденты среднего возраста. В селе статистически значимых различий по отрицательному субъективному мнению в отношении параметров инфраструктуры среди респондентов

различного возраста выявлено значительно меньше. Лиц младшей группы чаще беспокоило плохое освещение улиц в ночное время, чем население среднего и старшего возраста. Старшая и средняя возрастные группы по сравнению с младшей отмечали в большей мере дискомфорт, связанный с малым количеством четырехсторонних перекрестков. Удаленностью места работы были недовольны 71,7% респондентов младшей группы и 54,2% средней. Кроме этого людей старшего возраста чаще волновало удаленность бакалеи (38,5%) по сравнению с лицами младше 45 лет – 21,2% [27].

Статистический анализ показал половые различия удельного веса лиц недовольных различными параметрами инфраструктуры. Отмечалось, что среди жителей города женщины чаще, чем мужчины были не удовлетворены удаленным расположением магазина одежды – 60,9% против 49,6%, банка – 41,1% против 29,8%, остановки общественного транспорта – 7,1% против 1,9% соответственно. В свою очередь мужчины в большей степени выражали отрицательное отношение к недоступности интересных мест (58,6%), чем женщины – 49,9%. Среди сельчан лица мужского пола по сравнению с женским чаще оказались недовольны удаленностью места работы (80,7% против 56,2%) и отсутствием тротуаров (88,2% против 76,1%).

При исследовании общей популяции населения, вне зависимости от места проживания, анализ инфраструктуры продемонстрировал высокий риск развития АГ при удаленности остановки общественного транспорта в зоне проживания [ОШ=1,84; 95% ДИ (1,14-2,95), $p=0,010$]. Негативное влияние в отношении данного заболевания установлено при отсутствии в районе тротуаров [ОШ=1,66; 95% ДИ (1,24-2,23), $p=0,0001$]. «Неблагоприятный» параметр инфраструктуры в виде недостаточного количества пешеходных переходов, обеспечивающих безопасность при пересечении улиц, доказал свою причастность к развитию АГ [ОШ=1,48; 95% ДИ (1,03-2,13), $p=0,030$]. Удаленность аптеки негативно сказывалась на развитии исследуемого заболевания [ОШ=1,64; 95% ДИ (1,21-2,23), $p=0,001$]. Так же удаленное расположение банка ассоциировалось с появлением АГ [ОШ=1,67; 95% ДИ (1,25-2,23), $p=0,001$]. Данный параметр инфраструктуры связан с исследуемым заболеванием только у горожан [ОШ=1,47; 95% ДИ (1,06-2,05) $p=0,019$], в отличие от сельского населения [ОШ=1,63; 95% ДИ (0,79-3,36), $p=0,177$] (рис. 3). Аналогично с расстоянием до автобусной и трамвайной остановок, где в общей популяции отмечались ассоциативные связи с АГ [ОШ=1,77; 95% ДИ (1,17-2,69), $p=0,007$], при этом у жителей города данный параметр оказывал влияние [ОШ=2,97; 95% ДИ (1,34-6,56), $p=0,006$], а у сельского населения нет [ОШ=0,89; 95% ДИ (0,50-1,58), $p=0,703$]. Недоступность культурно-развлекательных объектов [ОШ=1,33; 95% ДИ (1,00-1,78), $p=0,048$] и удаленность ресторанов [ОШ=4,22; 95% ДИ (1,03-17,34), $p=0,042$] оказались

связаны с данным фактором сердечно-сосудистого риска у жителей села. Отсутствие интересных мест ассоциировалось с повышением АД у городского населения [ОШ=1,37; 95% ДИ (1,01-1,87), p=0,041]

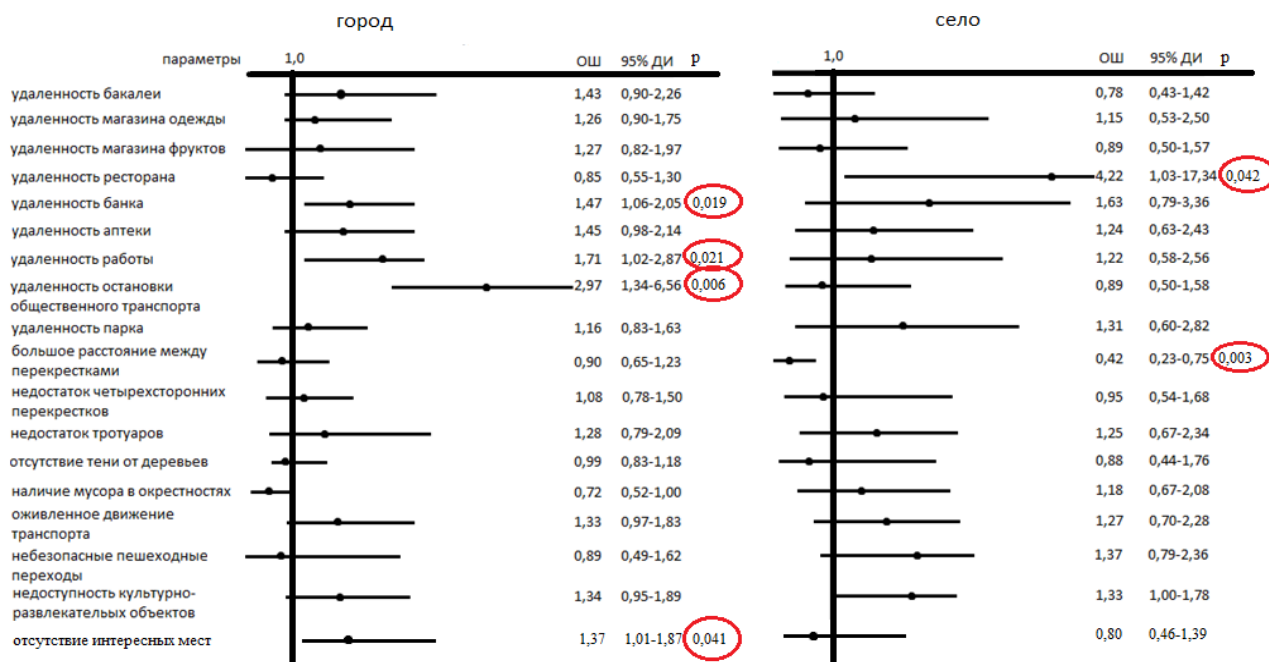


Рисунок 3 – Ассоциации неблагоприятных параметров инфраструктуры и артериальной гипертензии среди населения города и села

Заключение. Удаленность места работы, остановки общественного транспорта, оживленное движение транспорта, отсутствие тротуаров, интересных мест, которые можно увидеть при прогулке, удаленность парка и ресторана – параметры инфраструктуры, выделенные как «неблагоприятные» по субъективной оценке жителей Кемеровской области. Для уменьшения рисков развития заболеваний сердечно-сосудистой системы большое значение имеет формирование социально-комфортной здоровьесберегающей среды. Неблагоприятные параметры инфраструктуры ассоциировались с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска такими как – артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, ожирением и его абдоминальным типом.

Глава 5. Анализ взаимосвязи традиционных и нетрадиционных факторов риска развития сердечно-сосудистой и коморбидной патологии

Цель: анализ взаимосвязи традиционных (возраст, пол, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет) и нетрадиционных (совместное потребление табака и алкоголя, стереотипы питания, антропогенное загрязнение) факторов риска развития сердечно-сосудистой и коморбидной патологии.

Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая возраст, пол, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, и сформированные на их основе шкалы риска неизменно, используются для определения вероятности развития ССЗ на популяционном уровне. Поведенческие факторы риска являются основными детерминантами заболеваемости и смертности во всем мире. Потребление алкоголя и табака по-прежнему имеет высокую распространенность во всех странах [28]. Алкоголь и табак имеют индивидуальное влияние на организм человека, но в сочетании они действуют синергически, а нейрохимические процессы, происходящие при их употреблении, по-видимому, усиливают друг друга [29]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи интенсивного курения с употреблением алкоголя [30]. Результаты эпидемиологических исследований доказывают частое совместное употребление табака и алкоголя, причем курящие с большей вероятностью будут употреблять алкоголь, чем некурящие, а пьющие с большей вероятностью будут курить, в отличие от не употребляющих алкоголь [31]. В настоящее время имеются единичные исследования, которые посвящены комбинированного воздействию курения и употребления алкоголя на здоровье населения [32]. Комбинированное влияние потребления табака и алкоголя на здоровье населения до сих пор остается малоизученным несмотря на то, что эти два поведенческих фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний часто дополняют друг друга.

Процесс антропогенного загрязнения окружающей среды также признан основным фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний. В традиционном восприятии воздействия окружающей среды связывают в первую очередь с заболеваниями бронхолегочной системы и онкологической патологией, но исследования последних лет демонстрируют убедительные данные о связи антропогенного загрязнения с болезнями системы кровообращения (БСК). Актуальность влияние антропогенного загрязнения на риск развития неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистого здоровья нашло отражение в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике (2021). Европейские коллеги пришли к выводу (уровень рекомендаций и класс доказательности IIb, C), что пациентам (очень) высокого

риска развития ССЗ, проживающих в регионах с высоким уровнем загрязнения, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене места жительства. А для проживающих в регионах с повышенным уровнем загрязнением рассмотреть дополнительный скрининг ССЗ [33-34]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали влияние твердых частиц в составе атмосферного воздуха на сердечно-сосудистое здоровье населения.

Несмотря на значительный рост распространенности артериальной гипертензии (АГ) в мире, не существует стандартных рекомендаций для оценки моделей питания и их связи с данной патологией [35]. Большинство эпидемиологических исследований связи между питанием и АГ были сосредоточены на одном продукте или питательном веществе (например, кофе и кофеин, молочные продукты, овощи, бобовые и т. д.) [36-38].

Однако часто бывает трудно выделить специфические эффекты одного питательного вещества или продукта, потому что люди едят комбинацию многих различных продуктов, которые могут демонстрировать сложные взаимодействия или синергетические эффекты [39]. Это имеет значение для дальнейших рекомендаций в области питания [40]. Анализ моделей питания решает некоторые из этих ограничений, рассматривая диету как многомерное воздействие, наиболее точно отражающее привычное пищевое поведение людей [41]. Поэтому в качестве альтернативного подхода к изучению связи между заболеваемостью и потреблением пищи был предложен анализ режима питания [42-43]. Эмпирически полученные модели питания, основанные на реальном рационе, позволяют изучать пищевое поведение без предварительных знаний или предположений о существовании моделей питания у населения [44].

Материал и методы. Для оценки динамики эмпирически полученных стереотипов питания и АГ по данным проспективного исследования среди населения крупного региона Сибири, а также связь между ними. Проведено клинико-эпидемиологическое проспективное групповое исследование населения, в возрасте от 35 до 70 лет. В базовое исследование было включено 1124 женщины (70,3 %) и 476 мужчин (29,7 %). Средний возраст составил $54,9 \pm 9,75$ лет и $52,6 \pm 10,0$ лет, соответственно, $p < 0,001$. Период наблюдения составлял 3 года с момента первого визита респондента. Для выделения факторов, ассоциирующихся с риском ишемических событий в течение 3 лет наблюдения сформировали группу исследования из участников проспективного этапа без инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии и/или установленного заболевания периферических артерий ($n=638$ человек). Для оценки частоты потребления продуктов питания использовалась адаптированная анкета Food Frequency Questionnaire. Информация о различных формах физической активности была получена с помощью международного опросника оценки

физической активности International Questionnaire on Physical Activity. Современные исследования о связи воздействия аэрополлютантов с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также исследования, связывающие влияние твердых частиц с риском развития ИМ, инсульта, АГ, сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, внезапной смерти, тромбоэмболии легочной артерии и атеросклероза представлены на основе обзора публикаций в PubMed, Scopus Cochrane и Google Scholar.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для выделения латентных факторов (стереотипов пищевого поведения) использовался факторный анализ (метод главных компонент). Первоначально была получена корреляционная матрица частоты потребления основных продуктов. На основании данной матрицы по критерию Кайзера выделены 2 фактора (в проспективном этапе исследования – 4), у которых собственное значение превышало 1. Построена первоначальная матрица факторных нагрузок (корреляций) частоты потребления пищевых продуктов на выделенные факторы. Далее проведена процедура вращения полученной факторной структуры методом варимаксного нормализованного вращения с построением окончательной матрицы факторных нагрузок. Выделенные латентные факторы формировались при факторных нагрузках частоты потребления пищевых продуктов $>0,50$. Стереотип пищевого поведения признавался приемлемым для исследуемого, если его значение было положительным и превышало значение другого стереотипа более чем в 2 раза.

Связь стереотипов питания с наличием АГ оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Для устранения влияния возрастного фактора в уравнение регрессии вводилась переменная «возраст». Кодировка переменной в регрессионном анализе: «пол»: 0 – женщины, 1 – мужчины. При этом наличие АГ оценивалось как зависимая переменная и кодировалась как 1, отсутствие фактора – 0. Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $\leq 0,05$.

Результаты. В популяционной выборке Кемерово и Кемеровского района преимущественное количество участников - 69,1% было представлено женским полом, с медианой возраста 56 (48;62) лет, в 68,3% проживающих в городе Кемерово. Одиночное проживание было характерно для 31,7% респондентов, 98,1% относились к европейскому этносу, 85,7% имели христианское вероисповедание, 40,4% получили высшее образование, 31,7% в течение жизни имели высококвалифицированный характер труда, 58,9%

продолжает работать в настоящее время, 28,7% находится на пенсии по возрасту, 3,9% имеют инвалидность.

За 3 года наблюдения из 638 участников исследования число умерших составило 22 человека, из которых 4 смерти имели сердечно-сосудистую причину, у 6 участников исследования развился нефатальный ИМ, у 45 - появилась «новая» клиника стенокардии, у 12 - нефатальный инсульт. В течение 3 лет наблюдения развилась комбинированная конечная точка (ККТ) у 80 участников исследования. При выполнении логистического регрессионного анализа не было продемонстрировано статистически значимых различий по исходным «неконвенционным» показателям сердечно-сосудистого риска для таких трехлетних конечных точек как сердечно-сосудистая смертность и инфаркт миокарда. В однофакторном логистическом регрессионном анализе для показателя общей смертности продемонстрирована ассоциация с употреблением молочной продукции ОШ 118,83 (95% ДИ: 3,32-4255,28, $p=0,009$) и сложных углеводов ОШ 25,97 (95% ДИ: 1,14-592,24, $p=0,041$); для нефатального ОНМК - с регулярным приемом липидснижающей терапии ОШ 0,22 (95% ДИ: 0,07-0,76, $p=0,017$), для стенокардии de novo - с регулярным приемом гипотензивных препаратов ОШ 0,46 (95% ДИ: 0,21-0,99, $p=0,047$) и употреблением алкоголя ОШ 2,80 (95% ДИ: 1,30-6,02, $p=0,008$). Корректировка на пол и возраст в многофакторной модели верифицировала значимую ассоциацию показателя общей смертности только с питанием молочной продукцией [ОШ 178,48 (95% ДИ: 3,68-8645,88, $p=0,009$)], нефатального ОНМК - с регулярным приемом липидснижающей терапии [ОШ 0,21 (95% ДИ: 0,06-0,74, $p=0,015$)], стенокардии de novo - с употреблением алкоголя [ОШ 2,73 (95% ДИ: 1,27-5,87, $p=0,010$)].

Логистический регрессионный анализ позволил выявить достоверную ассоциацию развития ККТ со следующими факторами (табл. 6): с ожирением на момент начала исследования [ОШ 2,09 (95% ДИ: 1,03-4,26, $p=0,042$) (скорректированный показатель ОШ 2,17 (95% ДИ: 1,06-4,44, $p=0,033$)], регулярным (не менее раза в месяц) употреблением алкоголя на момент опроса [ОШ 2,33 (95% ДИ: 1,23-4,42, $p=0,009$) (скорректированный ОШ 2,29 (95% ДИ: 1,21-4,34, $p=0,011$)], наличием мыслей о смерти за предыдущий месяц [ОШ 3,22 (95% ДИ: 1,54-6,76, $p=0,002$) (скорректированный ОШ 3,74 (95% ДИ 1,73-8,07, $p=0,001$)].

Таблица 6 - Отношения шансов и 95% доверительные интервалы для ишемических событий в течение 3 лет наблюдения (статистически значимые результаты логистической регрессии для ККТ)

| Показатель | Модель 1 | | Модель 2 | |
|---|------------------|-------|------------------|-------|
| | ОШ (95% ДИ) | p | ОШ (95% ДИ) | p |
| Инвалидность по травмам и профессиональным заболеваниям | 0,19 (0,07-0,51) | 0,001 | 0,21 (0,08-0,57) | 0,002 |
| Ожирение на момент начала исследования | 2,09 (1,03-4,26) | 0,042 | 2,17 (1,06-4,44) | 0,033 |
| Регулярный прием любых лекарств в течение месяца | 0,37 (0,17-0,81) | 0,013 | 0,36 (0,16-0,80) | 0,012 |
| Регулярный прием гипотензивных лекарств в течение месяца | 0,43 (0,22-0,81) | 0,009 | 0,43 (0,22-0,82) | 0,011 |
| Регулярный прием липидснижающих лекарств в течение месяца | 0,33 (0,15-0,70) | 0,004 | 0,33 (0,15-0,73) | 0,006 |
| Факт регулярного употребления алкоголя на момент начала исследования | 2,33 (1,23-4,42) | 0,009 | 2,29 (1,21-4,34) | 0,011 |
| Мысли о смерти за предыдущий месяц | 3,22 (1,54-6,76) | 0,002 | 3,74 (1,73-8,07) | 0,001 |
| Низкая физическая активность, связанная с использованием транспорта, за предшествующую неделю | 0,48 (0,25-0,94) | 0,031 | 0,49 (0,25-0,96) | 0,038 |
| Примечание: Модель 1 - некорректированная, Модель 2 - с коррекцией на пол и возраст | | | | |

В целом, основная доля обследованных респондентов никогда не курила – 57,4 %. Отказались от потребления табака – 20,1 %, алкоголя – 15,6 %. Курили 22,5 %, употребляли алкоголь – 65,4 %.

Как видно из (рис. 4) структура обследуемого населения на 35,7 % состояла из жителей, которые не курят, однако употребляют алкоголь, что статистически значимо превышало долю лиц никогда не употреблявших алкоголь и изделия из табака (14,7 %, $p<0,001$). Не было выявлено различий между теми, кто употреблял одновременно алкогольные напитки и табак (16,9 %, $p=0,104$) и бросили курить, но продолжали употреблять алкоголь (12,8 %, $p=0,112$) и референсной группой. Всего 5,5 % обследованных респондентов сообщили, что отказались от курения и потребления алкоголя на момент проведения исследования ($p<0,001$).

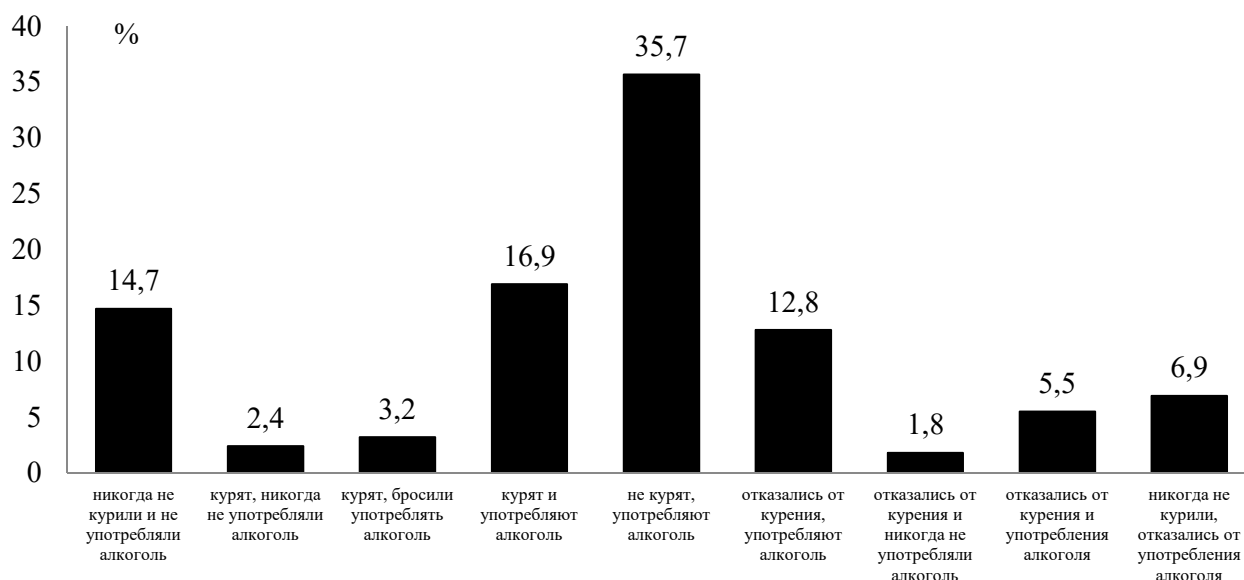


Рисунок 4 – Распространенность совместного потребления алкоголя и табака (в %) среди населения крупного промышленного региона Сибири

Группа никогда не употреблявших алкоголь и табак ассоциировалась с развитием значимых болезней системы кровообращения (ОШ=2,2, ДИ:1,2-4,1, $p=0,010$) и с развитием значимых болезней системы кровообращения, приведших к госпитализации (ОШ=1,7, ДИ:1,1-2,7, $p=0,015$). Группа «курят, но отказались от употребления алкоголя» ассоциировалась со снижением риска развития значимых болезней системы кровообращения, приведших к госпитализации (ОШ=0,1, ДИ:0,01-1,0, $p=0,050$), и увеличением риска смерти от всех причин (ОШ=23,9, ДИ:1,0-587,5, $p=0,049$). «Не употребляют табак, но пьют» – со снижением риска развития значимых болезней системы кровообращения, приведших к госпитализации (ОШ=0,3, ДИ:0,2-0,7, $p=0,002$), значимых болезней системы кровообращения, приведших к госпитализации (ОШ=0,5, ДИ:0,3-0,8, $p=0,007$). «Отказались от употребления табака и алкоголя» – с увеличением риска наступления смерти от всех причин (ОШ=28,0, ДИ:1,0-769,8, $p=0,047$). С увеличением риска развития этой же конечной точки ассоциировалась и группа «бросили курить, но продолжали употреблять алкоголь» (ОШ=7,9, ДИ:1,4-43,9, $p=0,017$). Также, курящие респонденты, никогда не употреблявшие алкоголь, имели риск развития ожирения (ОШ=6,0, ДИ:1,2-30,0, $p=0,027$).

Процесс антропогенного загрязнения окружающей среды ввиду быстрого темпа развития экономики, индустриализации в современном мире признан основным фактором

риска хронических неинфекционных заболеваний. В настоящее время все мировое внимание научного и медицинского сообщества обращено к вопросам загрязнения воздуха и его последствиям. Так, Всемирная организация сердца, Европейское общество кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация признали загрязнение окружающей среды, в том числе загрязнение воздуха, модифицируемым фактором риска развития БСК [45]. Актуальность влияния антропогенного загрязнения на риск развития неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистого здоровья нашло отражение в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике (2021). Европейские коллеги пришли к выводу (уровень рекомендаций и класс доказательности IIb, C), что пациентам (очень) высокого риска развития ССЗ, проживающих в регионах с высоким уровнем загрязнения, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене места жительства. А для проживающих в регионах с повышенным уровнем загрязнением рассмотреть дополнительный скрининг ССЗ [46-47].

По данным ВОЗ, последствия загрязнения окружающей среды приводят к 7 миллионам летальных исходов ежегодно и более 2 миллионов случаев из них являются преждевременными, что соответствует 12% всех летальных исходов в мире, превышая смертность от малярии, туберкулеза, СПИДа вместе взятых [48]. Согласно экспертам ВОЗ 9 из 10 человек подвергаются повышенному риску заболеваний ССС ввиду загрязнения воздуха. Согласно докладу о санитарно-эпидемиологического благополучия в РФ (2020), более чем 50 млн. человек проживает в условиях, где загрязнения атмосферного воздуха превышает в пять и более раз гигиенические нормативы и высокая смертность по четырем причинам (болезни органов дыхания, системы кровообращения, органов пищеварения, злокачественных новообразований) [49].

Недавнее исследование в Китае проиллюстрировало ассоциацию более высокого риска развития ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов с сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями при повышении концентраций ТЧ (PM_{2,5} и PM₁₀ на 10 мкг/м³) на 5,27% и 3,86% соответственно [50]. Проект Escape Project в Европе по изучению долгосрочного воздействия аэрополлютантов показал, что риск развития сердечно-сосудистой патологии, несмертельных острых коронарных событий и инсульта увеличивается на 13% с повышением годовой концентрации твердых частиц PM_{2,5} на 5 мкг/м³, а PM₁₀ на 10 мкг/м³. Стоит отметить, что для ИМ, риск возрастал при уровне загрязнения ниже действующих европейских стандартов качества воздуха [51].

У мужчин распространенность АГ была максимальной среди лиц, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания (75,0 %), минимальная – у мужчин, следовавших смешанному стереотипу (60,1 %, p=0,034). Среди женщин, так же,

как и среди мужчин наблюдалось максимальная распространенность АГ у лиц с фруктово-овощным стереотипом питания (71,1 %), а минимальная – с белково-углеводным (63,2 %, $p=0,049$). Среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу новые случаи АГ были определены у 30,9 %, белково-углеводному – 33,3 %, смешанному – 35,7 % ($p=0,846$).

Из всех новых случаев АГ, диагностированных через 3 года (42 человека), 23,8 % были определены среди лиц мужского пола, 76,2 % – среди женского ($p=0,345$). Статистически значимых различий между возрастными группами также выявлено не было (19,1 %, 47,6 %, 33,3 %, соответственно, $p=0,245$). Показатели, характеризующие уровень АД продемонстрировали положительную динамику: средние уровни САД и ДАД уменьшились (с 132,5 (119,5; 148,0) до 130,5 (116,5; 144,0), $p<0,001$ и с 87,0 (78,5; 95,5) до 83,5 (76,0; 91,5), $p<0,001$, соответственно). Однако общая распространенность АГ увеличилась с 66,4 % до 72,0 % ($p=0,007$). Медикаментозную терапию АГ во время базового периода исследования получали 62,6 % респондентов. Через три года наблюдения данный показатель составлял 64,4 % ($p=0,502$).

Среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу новые случаи АГ были определены у 30,9 %, белково-углеводному – 33,3 %, смешанному – 35,7 % ($p=0,846$).

Структура питания населения претерпела изменения за период наблюдения. Так, определились 5 основных стереотипов пищевого поведения: овощной, белково-углеводный, фруктовый, молочный и смешанный. Распространенность АГ, статистически значимо не различалась среди лиц с различными стереотипами питания на проспективном этапе ($p=0,337$): максимальная распространенность АГ наблюдалась среди лиц, следовавших овощному стереотипу (77,6 %), а минимальная – фруктовому (67,6 %). При проведении логистического регрессионного анализа, после нивелирования влияния пола и возраста, не было выявлено статистически значимых ассоциаций между стереотипами питания и развитием АГ.

Выводы

1. Выявление у жителей города Кемерово и Кемеровского района без анамнеза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ряда значимых «неконвенционных» факторов, ассоциированных с развитием ишемических событий в течение 3 лет наблюдения, позволяет рассматривать их в качестве дополнительных для модификации в рамках первичной профилактики.

2. В исследованной выборке у 16,9 % респондентов, было выявлено одновременное употребление алкогольных напитков и табака, и только 14,7 % никогда не были подвержены этим поведенческим факторам риска. Кроме этого, всего лишь 5,5 % населения отказались от курения и потребления алкоголя на момент проведения исследования.

3. Максимальный процент выявления АГ, ожирения, высокого уровня ЛПНП и СД был среди не курящих, но употребляющих алкоголь. Не выявлено статистически значимой разницы между частотой выявления вышеуказанных факторов риска БСК среди лиц, «никогда не употреблявших алкоголь и табак», и среди тех, кто «бросил курить, но продолжают употреблять алкоголь» и тех, кто на момент исследования «курил и пил».

4. Полное отсутствие поведенческих ФР ассоциировалось с риском развития значимых БСК в том числе, приведших к госпитализации. Риск наступления смерти от любых причин увеличивался у лиц, которые «курят, но отказались от употребления алкоголя», «отказались от употребления табака и алкоголя» и «бросили курить, но продолжали употреблять алкоголь».

5. Исследования, проведенные в различных географических и климатических областях всего мира, свидетельствуют о влиянии загрязняющих веществ, как на общую смертность, так и на смертность от ССЗ. Наиболее убедительно представлены доказательства воздействия на ССС среди всех загрязнителей воздуха, для твердых частиц.

6. Согласно современным наблюдениям крайне важно изучение влияния аэрополлютантов в прогнозе развития БСК, что обуславливает актуальность изучения данной темы и разработке единых методик оценки.

7. За три года наблюдения распространенность АГ среди жителей крупного промышленного региона Сибири увеличилась с 66,4 % до 72,0 %.

8. На базовом этапе АГ встречалась чаще среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу питания, особенно, у мужчин молодого возраста. Во время проспективного этапа исследования – у лиц, предпочитавших овощной стереотип. Логистический регрессионный анализ не выявил связи между паттернами питания и вероятностью развития АГ.

Глава 6. Распространенность нарушений углеводного обмена с применением активного скрининга в выборке пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию и вклад данного аспекта коморбидности в формирование неблагоприятного госпитального прогноза пациентов

Цель - активное выявление нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием и изучение связи предиабета, сахарного диабета 2-го типа с предоперационным статусом и госпитальными осложнениями пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию.\

Проблема коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, чрезвычайно актуальна [52, 53]. В когорте пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), доля пациентов с СД 2-го типа варьирует от 22% до 48% [53, 54]. При этом активная диагностическая стратегия у достаточно большой части (до трети) пациентов впервые выявляет сахарный диабет 2-го типа перед проведением коронарной реваскуляризации [55, 56]. Нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам выявляется при ИБС также очень часто, составляя от 25 до 35,4% в различных когортах и при различной активности диагностических подходов [55, 56]. Установлено, что неблагоприятное метаболическое воздействие предиабета на прогноз пациента с ИБС существенно [52, 53, 56], но насколько оно может влиять на результаты реваскуляризации миокарда, остается неясным.

Материал и методы. С 22 марта 2011 по 22 марта 2012 гг. в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) проводился регистр коронарного шунтирования. Всего в регистр были включены 732 последовательных пациента, которым планировалось КШ, у 9 из них в связи с тяжестью состояния или анатомией коронарного русла тактика пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, 15-ти отказано в реваскуляризации миокарда. Таким образом, КШ проведено у 708 пациентов, вошедших в основное регистровое исследование.

При поступлении в стационар для подготовки к КШ всем пациентам исследовался гликемический статус. При отсутствии ранее установленного сахарного диабета и пограничной гипергликемии натощак ($\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л для венозной плазмы) всем пациентам при отсутствии противопоказаний проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). В случае, если результаты нескольких исследований тощаковой или прандиальной гликемии оказывались достаточными для установки диагноза сахарного диабета, ПГТТ не проводился. Диагноз сахарного диабета 2-го типа и других

нарушений углеводного обмена (НУО) устанавливался эндокринологом в соответствии с текущими критериями современной классификации сахарного диабета и других нарушений гликемии [57]. В описанной выборке (n=708) отсутствовали пациенты с СД 1-го типа и другими типами сахарного диабета, не относящимися к 2-му, поэтому далее в тексте статьи при упоминании термина «сахарный диабет», подразумевается «сахарный диабет 2-го типа», если не указано иное. Под предиабетом понимали нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, либо их сочетание.

Проведение скрининга перед коронарным шунтированием позволило дополнительно выявить сахарный диабет 2-го типа у 8,9% (n=63) обследованных пациентов, предиабет - у 10,4% (n=74). Это увеличило число пациентов с установленным сахарным диабетом с 15,2% (n=108) до 24,1% (n=171), число лиц с предиабетом с 3,0% (n=21) до 13,4% (n=95), общее число лиц с любыми установленными нарушениями углеводного обмена с 18,2% (n=129) до 37,5% (n=266). Более трети всего сахарного диабета (36,8%) и подавляющее большинство случаев предиабета (78,0%) было выявлено при дополнительном предоперационном обследовании. Для дальнейшего анализа сформирована следующая выборка, 708 пациентов разделены на 3 группы по гликемическому статусу: Группа 1 - пациенты без нарушений углеводного обмена (n=442), Группа 2 – пациенты с предиабетом (n=95), Группа 3 – пациенты с СД 2 (n=171). Проанализированы данные анамнеза, лабораторных обследований, эхокардиографии, коронарной ангиографии, ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов, частота послеоперационных осложнений. В качестве осложнений КШ учитывались интра- и послеоперационный инфаркт миокарда, который устанавливался при наличии «нового» зубца Q на ЭКГ, изменений сегмента ST-T, сопровождающихся снижением фракции выброса левого желудочка и/или повышением уровня тропонина I; сердечная недостаточность, требующая длительной инотропной поддержки; пароксизмы фибрилляции предсердий; мозговой инсульт; острое повреждение почек; полиорганная недостаточность; пневмония, дыхательная недостаточность, гидроторакс, требующий пункции; различные осложнения со стороны стеральной раны, диастаз грудины, медиастинит, кровотечение, ремедиастинотомия по поводу кровотечения. Анализировалась госпитальная летальность (все случаи смерти после КШ за время пребывания в стационаре).

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 8.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных

признаков отличалось от нормального, они описывались с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75-го процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Краскелла-Уоллеса, Манна-Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Таким образом, с учетом количества степеней свободы, критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017, в остальных случаях – 0,05. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ.

Результаты. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Пациенты трех групп не различались по медиане возраста, но различались по полу: в группах предиабета и СД 2 было значимо меньше мужчин, чем в группе нормогликемии. В группах предиабета и диабета была большей доля лиц с ожирением в сравнении с лицами без НУО (Таб. 37). Среди пациентов с диабетом в сравнении с лицами без НУО была большей распространенность артериальной гипертензии (Таблица 1). Все группы были сопоставимы по частоте применения искусственного кровообращения. Среди лиц с предиабетом имела место тенденция к более редкому проведению сочетанных операций за счет вентрикулопластики в сравнении с другими двумя группами, статистически незначимая (Таб. 37). Пациенты с СД дольше находились в стационаре после КШ в сравнении с лицами без НУО ($p_{1-3} < 0,001$). Показатели тощаковой глюкозы венозной крови закономерно повышались от группы без НУО к группе СД со статистической значимостью при сравнении каждой из трех групп между собой (Таб. 7). Не было различий между группами по числу пораженных магистральных коронарных артерий, скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса между группами.

Таблица 7 – Основные характеристики пациентов в группах

| Показатель | Группа 1 Без НУО n=442 | Группа 2 Предиабет n=95 | Группа 3 СД 2-го типа n=171 | p |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| Мужчины (n, %) | 380 (86,0) | 73 (76,8) | 111 (64,9) | 0,002 ₁₋₂ <0,001 ₁₋₃ |
| Возраст (лет, Ме [LQ;UQ]) | 58,0 [54,0;64,0] | 59,0 [55,0;65,5] | 59,0 [55,0;64,0] | 0,238 |
| Ожирение (n, %) | 118 (26,8) | 41 (43,2) | 86 (50,3) | 0,005 ₁₋₂ , <0,001 ₁₋₃ |
| Артериальная гипертензия (n, %) | 381 (86,2) | 86 (90,5) | 159 (93,0) | 0,016 ₁₋₃ |

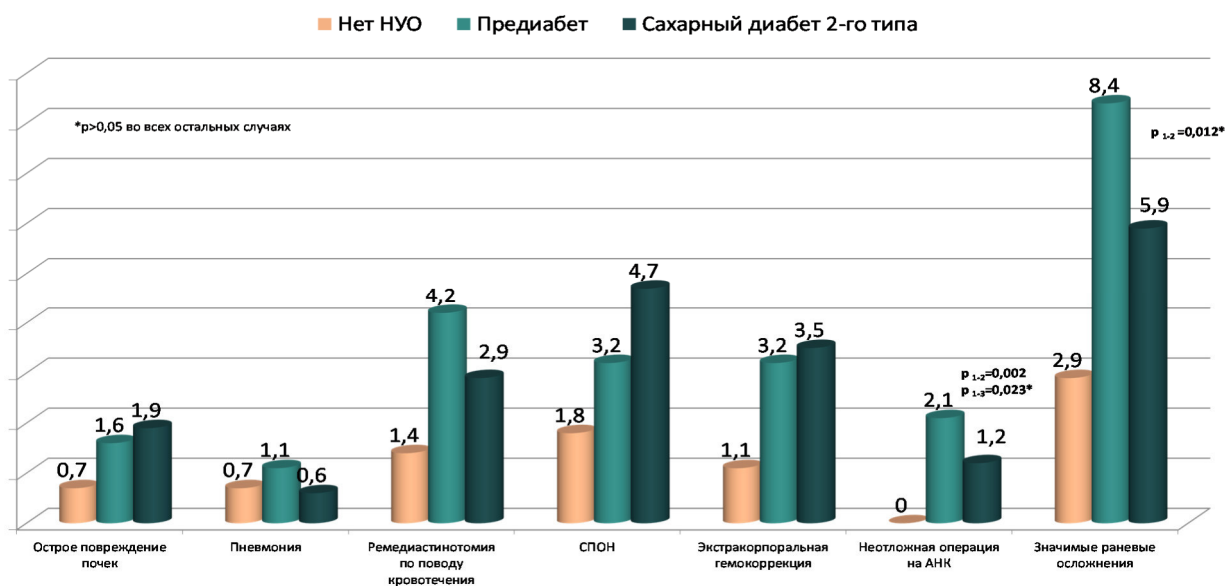
| | | | | |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|--|
| КШ в условиях ИК (n, %) | 377 (85,3) | 84 (88,4) | 157 (91,8) | 0,056 |
| Сочетанные операции (n, %) | 48 (10,9) | 6 (6,3) | 18 (10,5) | 0,020 ₁₋₂ 0,044 ₂₋₃ |
| СКФ по СКД -ЕРІ (мл/мин/1,73м ²) | 82,4 [66,3; 103,5] | 79,6 [62,2; 98,7] | 81,9 [68,2; 99,0] | 0,462 |
| Глюкоза натощак венозная плазма (ммоль/л) | 5,2 [4,9; 5,5] | 6,2 [6,0; 6,5] | 7,6 [6,4; 9,9] | <0,001 _{1-2, 2-3, 1-3} |
| Фракция выброса ЛЖ (%; Ме [LQ; UQ]) | 60,0 [50,0; 64,0] | 60,0 [52,0; 64,0] | 57,5 [48,0; 64,0] | 0,168 |
| Поражение 3-х сосудов* | 189 (42,8) | 48 (50,5) | 73 (42,7) | 0,363 |
| Стеноз ствола левой коронарной артерии>50% | 77 (17,4) | 25 (26,3) | 29 (16,9) | 0,107 |
| Пребывание в стационаре после КШ>10 дней (n, %) | 311 (70,5) | 70 (73,7) | 144 (84,2) | <0,001 ₁₋₃ |

Примечания: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, СКФ СКД-ЕРІ - скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ЛЖ – левый желудочек, Ме [LQ; UQ] - медиана с верхним и нижним квартилем, р_{1-2, 2-3, 1-3} - р при попарном сравнении групп соответственно.

При анализе госпитальных осложнений обращает на себя внимание следующее: именно в группе предиабета чаще проводились неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с другими двумя группами (р₁₋₂ = 0,002 и р₁₋₃ = 0,023). Также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений (р₁₋₂ = 0,012).

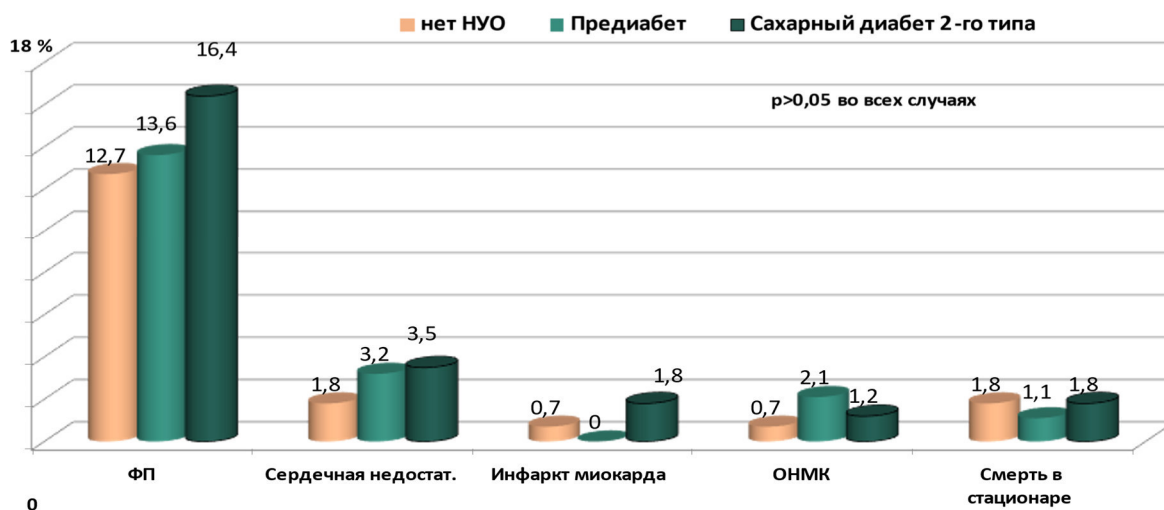
Схожая тенденция имела место и для других госпитальных осложнений. Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, пневмония, полиорганная недостаточность, ремедиастинотомия по поводу кровотечения, экстракорпоральная гемокоррекция имели сравнимую частоту среди пациентов с предиабетом и СД.

И хотя в подавляющем большинстве случаев различия не достигли статистической значимости ввиду небольшого числа анализируемых событий, имел место совершенно отчетливый тренд сопоставимости предиабета и диабета в отношении частоты госпитальных осложнений КШ.



Примечания: СПОН – синдром полиорганной недостаточности, АНК – артерии нижних конечностей

Рисунок 5 – Сравнимая частота госпитальных осложнений при предиабете и СД 2



Примечания – ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Рисунок 6 – Сердечно-сосудистые госпитальные осложнения в группах

При проведении регрессионного анализа СД показал связь с общим числом значимых осложнений, длительным пребыванием в стационаре, риском неотложной

операции на артериях нижних конечностей, полиорганной недостаточностью и необходимости экстракорпоральной коррекции гемостаза. При добавлении предиабета в регрессионную модель и рассмотрения любого НУО как вероятного предиктора госпитальных осложнений, все описанные выше ассоциации сохранили значимость, при этом была дополнительно выявлена связь предиабета и диабета с риском острого повреждения почек и раневых осложнений.



Рисунок 7 - Влияние предиабета и сахарного диабета на частоту госпитальных осложнений коронарного шунтирования

Заключение. Проведение скрининга перед коронарным шунтированием позволило дополнительно выявить сахарный диабет 2-го типа у 8,9% (n=63) обследованных пациентов, предиабет - у 10,4% (n=74). Это увеличило число пациентов с установленным СД с 15,2% (n=108) до 24,1% (n=171), число лиц с предиабетом с 3,0% (n=21) до 13,4% (n=95), общее число лиц с любыми НУО с 18,2% (n=129) до 37,5% (n=266). В группе предиабета было меньше мужчин, чаще встречалось ожирение в сравнении с лицами без НУО. Больным с предиабетом чаще проводилась неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с другими двумя группами, также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений. Отчетливый тренд сопоставимости предиабета и СД в отношении частоты остальных госпитальных осложнений КШ требует подтверждения на большем числе наблюдений.

Глава 7. Определение оптимальных подходов к диагностике и лечебным мероприятиям, повышающим эффективность реваскуляризации миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена

Цель работы – оценить кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина в оптимизации подходов к ведению пациентов с нарушениями углеводного обмена, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам.

Материал и методы. Всего на основании представленных ниже критериев в исследование включено 74 пациента с ранее установленным диагнозом СД 2 типа в соответствии с критериями ВОЗ, которым были определены показания для проведения планового первичного ЧКВ по поводу стабильной ИБС. Критерии включения: наличие показаний к плановому ЧКВ, установленный диагноз СД 2 типа в соответствии с критериями ВОЗ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: неуспешная попытка чрескожного коронарного вмешательства; предшествующая реваскуляризация миокарда (КШ или ЧКВ); острый коронарный синдром (ОКС) в индексную госпитализацию; инфаркт миокарда в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию; декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН); обострение сопутствующей патологии; протезирование клапанов сердца в анамнезе; наличие клапанных пороков сердца, требующих хирургической коррекции; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009 г., модификация 2011г.) менее 45 мл/мин/1,73м²; возраст моложе 18 и старше 85 лет; масса тела более 130 кг; беременность, период грудного вскармливания.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Основные клинико-anamнестические данные пациентов общей выборки

| Показатель | Значение |
|--|----------------|
| Мужчины, n (%) | 36 (48,65) |
| Возраст, Me (Q25; Q75), лет | 61 (57; 64) |
| ИМТ, кг/м ² (M± St D) | 33,28 ± 5,94 |
| ОТ, см (M± St D) | 105,27± 15,05 |
| ОБ, см (M± St D) | 108,91 ± 13,62 |
| ОТ/ОБ (M± St D) | 0,97 ± 0,07 |
| Курение в анамнезе, n (%) | 25 (33,78) |
| АГ, n (%) | 74 (100) |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 7 (9,46) |
| Длительность анамнеза ИБС, лет (Me (Q25; Q75)) | 2,0 (2,0; 5,0) |
| Длительность анамнеза СД, лет (Me (Q25; Q75)) | 5,5 (3,0; 9,0) |

| | |
|---|------------|
| ИМ в анамнезе, n (%) | 37 (50) |
| Стенокардия, n (%) | |
| I ФК | 5 (6,76) |
| II ФК | 44 (59,46) |
| III ФК | 12 (16,22) |
| IV ФК | 0 |
| ХСН, n (%) | |
| I ФК | 0 |
| II ФК | 70 (94,59) |
| III ФК | 4 (5,41) |
| IV ФК | 0 |
| ФП, n (%) | 7 (9,46) |
| Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%) | 37 (50) |
| Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, балл (Ме (Q25; Q75)) | 12 (7; 17) |

Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров пациенты, соответствующие критериям включения/невключения, были распределены на 2 равночисленные группы. Первую группу составили 37 человек (18 мужчин и 19 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина 10 мг/сут в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии. Препарат назначали за 1 месяц до планового ЧКВ и на протяжении 11 месяцев в последующем (длительность лечения составила 12 месяцев). Во вторую группу (сравнения) вошли пациенты сопоставимые по возрасту и длительности СД (n=37 человек: 18 мужчин и 19 женщин), которые продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию в течение всего периода исследования.

Решение о выборе метода реваскуляризации у каждого пациента принималось консилиумом специалистов с участием кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиохирурга, в ходе которого были определены показания к проведению планового ЧКВ.

Всем пациентам назначена двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут и клопидогрель, начиная с нагрузочной, а затем в поддерживающей дозе), прием статинов, блокаторов ренин-ангиотезин-альдостероновой системы (РААС), бета-блокаторов.

В течение периода исследования (12 месяцев) у всех участников проводился сбор сведений о развитии следующих событий: ОКС, повторной реваскуляризации (КШ или ЧКВ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по причине декомпенсации ХСН, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Количественное определение вчСРБ в сыворотке крови проводили высокочувствительным методом на основе иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "hs-CRP Monobind Inc" (США).

Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью тест-системы фирмы «BioVendor Human Adiponectin ELISA», Чехия.

Количественное определение содержания лептина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «BioVendor», США.

Количественную оценку жировой ткани выполняли методом многослойной компьютерной томографии (МСКТ) на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64, Германия. Сканирование проводилось на уровне L4-L5 позвонков в краниокаудальном направлении. Оценивались площадь и объем абдоминальной жировой ткани, с последующим разделением ее на висцеральный и подкожный компоненты. При значении площади висцерального жира (ПВЖ) более 130 см² диагностировали висцеральное ожирение.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc (США). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефоса и Шапиро-Уилка. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовали среднее ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Количественные переменные с отличным от нормального распределения представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха ($Me (Q25; Q75)$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей ($n (\%)$). Определение различий количественных показателей между двумя независимыми группами проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения долей в зависимых выборках использовали критерий Q-критерий Кохрена. Анализ показателей при повторных измерениях оценивали с использованием критерия Фридмана с последующим проведением апостериорных сравнений переменных критерием Вилкоксона. Величину уровня статистической значимости p принимали равной 0,05.

Результаты. Из 74 участников, включенных в исследование, завершили его 73 пациента (36 человек из группы, принимающих эмпаглифлозин (одна пациентка (2,7 %) прекратила прием препарата через 1 месяц приема в связи с развитием нежелательного явления – генитальной инфекции), и 37 участников группы сравнения).

Исходно при сравнении групп пациентов по основным клинико-anamnestическим характеристикам статистически значимые различия отсутствовали (таб. 9).

Таблица 9 – Клиническая характеристика групп

| Показатель | Основная группа (прием эмпаглифлозина) n = 36 | Группа сравнения n = 37 | p |
|--|--|----------------------------|-------|
| Мужчины, n (%) | 18 (50) | 18 (48,65) | 1,0 |
| Возраст, лет (Me (Q25; Q75)) | 61 (57;64,5) | 61 (56; 64) | 0,943 |
| Индекс массы тела, кг/м ² (M± St D) | 34,40 ± 6,11 | 32,33 ± 5,70 | 0,196 |
| ОТ, см (M± St D) | 109,03 ± 16,14 | 101,86 ± 13,34 | 0,086 |
| ОБ, см (M± St D) | 111,89 ± 14,04 | 105,89 ± 12,87 | 0,174 |
| ОТ/ОБ (M± St D) | 0,97 ± 0,07 | 0,96 ± 0,07 | 0,822 |
| Курение в анамнезе, n (%) | 13 (36,11) | 12 (32,43) | 0,466 |
| АГ в анамнезе, n (%) | 36 (100) | 37 (100) | --- |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 3 (8,33) | 4 (10,81) | 1,0 |
| Длительность анамнеза ИБС, лет (Me (Q25; Q75)) | 2,0 (1,0; 4,5) | 2,0 (2,0; 5,0) | 0,216 |
| Длительность анамнеза СД 2 типа, лет (Me, (Q25; Q75)) | 6,5 (3,0; 12,5) | 5,0 (3,0; 8,0) | 0,269 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 16 (44,44) | 21 (56,76) | 0,352 |
| Стенокардия, n (%) | | | |
| I ФК | 2 (5,56) | 3 (8,11) | 1,0 |
| II ФК | 26 (72,22) | 17 (45,95) | 0,791 |
| III ФК | 3 (8,33) | 9 (24,32) | 0,112 |
| ХСН, n (%) | | | |
| I ФК | 0 | 0 | |
| II ФК | 33 (91,67) | 36 (97,30) | 0,357 |
| III ФК | 3 (8,33) | 1 (2,7) | |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 4 (11,11) | 3 (8,11) | 0,711 |

До выполнения реваскуляризации степень поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX, не различалась между группами (p=0,171).

До начала исследования 36,11 % пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03 % – из группы сравнения имели неудовлетворительный контроль углеводного обмена по данным уровня HbA1c. Применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут в течение 12 месяцев привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c. Через 12 месяцев по сравнению с исходными значениями уровень HbA1c снизился на 8,47 % (-14,81; -4,14). Через 12 месяцев терапии эмпаглифлозином только у 16,67 % пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено недостижение индивидуального целевого уровня HbA1c (p=0,008). В группе сравнения статистически значимого изменения параметров гликемического контроля не произошло: 32,43 % пациентов характеризовались неудовлетворительным гликемическим контролем через 12 месяцев исследования, что превысило соответствующий показатель в группе лечения эмпаглифлозином. Стоит отметить, что через 6 и 12 месяцев исследования

показатели гликемии натощак, HbA1c были значимо ниже у пациентов, принимающих эмпаглифлозин [58].

Всего в течение 12 месяцев после выполнения ЧКВ в общей выборке зарегистрировано 18 (24,66 %) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (таб. 10). Летальные исходы за период наблюдения не зарегистрированы. Сравнимые группы не различались по частоте развития неблагоприятных исходов: 8 (22,24 %) в группе эмпаглифлозина и 10 (27,04 %) в группе сравнения ($p=0,787$).

Таблица 10 – Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства в исследуемых группах, n (%)

| Событие | Основная группа n = 36 | Группа сравнения n = 37 | p |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------|
| Все неблагоприятные события | 8 (22,22) | 10 (27,03) | 0,787 |
| ОКС | 1 (2,78) | - | 1,0 |
| ОКС + ЧКВ рестеноза | 2 (5,56) | 4 (10,82) | 0,674 |
| ОКС + ЧКВ de novo | 2 (5,56) | 2 (5,41) | 1,0 |
| КШ планово | 1 (2,78) | 1 (2,70) | 1,0 |
| ОНМК | 1 (2,78) | 1 (2,70) | 1,0 |
| Госпитализация по поводу ХСН | 1 (2,78) | 2 (5,41) | 1,0 |

Применение эмпаглифлозина в течение 12 месяцев привело к снижению общего холестерина на 5,56 % и ЛПНП на 3,67 % ($p<0,05$ для всех). В группе сравнения изменения показателей липидного обмена не произошло. Снижение ЛПНП и ОХ на фоне применения эмпаглифлозина статистически незначимо превосходило таковое в группе сравнения [59].

На рисунке 8 представлена динамика антропометрических и инструментальных показателей ожирения в сравниваемых группах за период наблюдения. За 12 месяцев наблюдения у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, ИМТ снизился на 2,22 %, ОТ – на 3,20 %, что сопровождалось некоторым снижением соотношения ОТ/ОБ, площадь висцеральной жировой ткани (ПВЖ) снизилась на 5,83%, а площадь подкожного жира (ППЖ) – на 3,54% ($p<0,05$ для всех) [60].

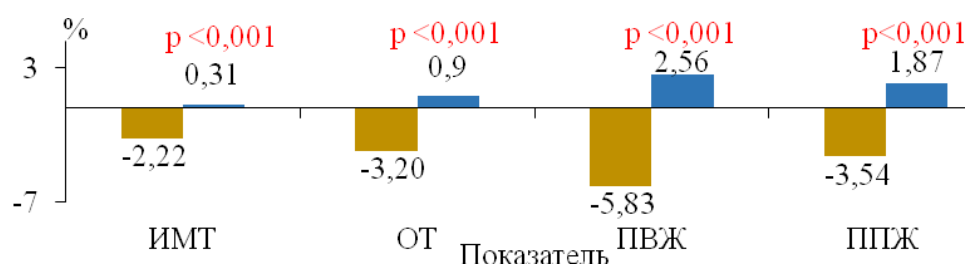


Рисунок 8 – Динамика маркеров ожирения в сравниваемых группах через 12 месяцев от начала исследования

В группе сравнения, по окончании исследования, статистически значимых изменений указанных показателей не установлено. Снижение массы тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ППЖ, ПВЖ на фоне применения эмпаглифлозина статистически значимо превосходило группу сравнения ($p < 0,05$).

На фоне применения эмпаглифлозина концентрация адипонектина увеличилась на 15,75 % (3,54; 32,97) по сравнению с исходной, также отмечено уменьшение концентрации лептина на 13,41 % (-19,74; 2,02), а вчСРБ – на 30,06 % (-35,59; 12,65) (рисунок 9). В группе сравнения статистически значимые изменения адипонектина, лептина и вчСРБ не обнаружены. Среди пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено статистически значимо большее снижение лептина и вчСРБ по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$, таб. 11) [60].

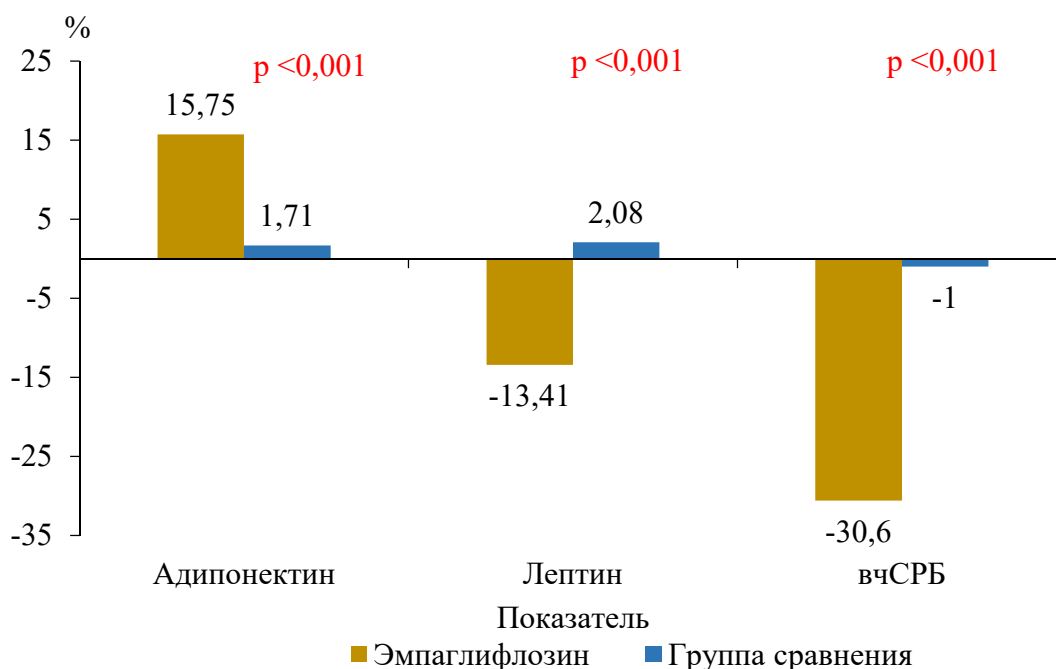


Рисунок 9 – Динамика адипоцитокинов и провоспалительных маркеров в группах сравнения через 12 месяцев от начала исследования, %

Таблица 11 – Динамика адипоцитокинов и провоспалительных маркеров в исследуемых группах

| Показатель | Основная группа n = 36 | Группа сравнения n = 37 | p |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------|
| Адипонектин, мг/мл (Ме (Q25; Q75)) | | | |
| Исходно | 6,21 (5,46; 7,75) | 7,45 (6,32; 8,74) | 0,052 |
| 6 месяцев | 7,14 (6,45; 8,96) | 7,21 (6,40; 8,82) | 0,839 |
| 12 месяцев | 7,24 (6,85; 8,78) | 7,16 (6,34; 9,58) | 0,479 |
| Δ | 0,94 (0,36; 1,88) | 0,11 (-0,59; 0,40) | <0,001 |

| | | | |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| р Δ | <0,001 | 0,368 | |
| Лептин, нг/мл (Ме (Q25; Q75)) | | | |
| Исходно | 24,98 (15,55;26,65) | 19,23 (12,33; 27,08) | 0,499 |
| 6 месяцев | 17,74 (14,01; 24,14) | 18,95 (12,33; 26,95) | 0,788 |
| 12 месяцев | 18,92 (13,65; 27,08) | 19,84 (12,29; 27,09) | 0,882 |
| Δ | -1,34 (-5,37; -0,26) | 0,26 (-1,21; 1,30) | <0,001 |
| р Δ | <0,001 | 0,297 | |
| вчСРБ, мг/л (Ме (Q25; Q75)) | | | |
| Исходно | 4,00 (3,08; 4,76) | 3,00 (2,70; 4,00) | 0,006 |
| 6 месяцев | 3,15 (2,63; 3,59) | 3,10 (2,86; 3,75) | 0,657 |
| 12 месяцев | 2,83 (2,38; 3,00) | 3,05 (2,69; 3,65) | 0,002 |
| Δ | -1,2 (-1,64; -0,70) | -0,15 (-0,31; 0,05) | <0,001 |
| р Δ | <0,001 | 0,086 | |

Таким образом, несмотря на отсутствие непосредственного влияния эмпаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых событий в течение года после планового ЧКВ, назначение препарата за 1 месяц до проведения ЧКВ и в дальнейшем, может явиться одним из инструментов повышения эффективности плановой реваскуляризации миокарда, учитывая доказанные положительные кардиометаболические эффекты.

Глава 8. Оценка влияния преаестении и синдрома старческой астении на развитие различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования

Цель - изучить роль преаестении и синдрома старческой астении (ССА) в развитии осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В регистровое наблюдательное исследование первоначально было включено 1 470 пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС), поступивших в кардиологическое отделение ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) с 2017 по 2019 г.г., для проведения планового первичного КШ. В окончательный анализ вошло 387 пациентов, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Критерии включения: согласие пациента на проведение исследования; планируемое первичное КШ; отсутствие критериев исключения. Критерии исключения из исследования: возраст менее 44 лет; наличие острого коронарного синдрома; проведение сочетанных вмешательств на клапанном аппарате сердца и магистральных сосудах; декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН); неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); тяжелые сопутствующие заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени; сахарный диабет (СД) первого типа; хроническая болезнь почек IV–V стадии (или расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); нервно-мышечные заболевания; заболевания центральной нервной системы; черепно-мозговые травмы; прием ряда лекарственных средств (пероральные стероиды, антидепрессанты, барбитураты, миорелаксанты); неспособность понять и (или) выполнить процедуры протокола исследования; отказ пациента от начала или продолжения исследования.

Диагноз ИБС верифицирован на основании рекомендаций ESC-2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ИБС), наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования, включавших электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, коронароангиографию. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Для оценки стадии сердечной недостаточности (СН) была использована классификация В.Х. Василенко – Н.Д. Стражеско (1935). Оценку ФК СН проводили по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Для верификации старческой астении был использован опросник «Возраст не помеха» на основании

клинических рекомендаций по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 года (таб. 12) [63].

Таблица 12 – Опросник «Возраст не помеха»

| | | | |
|----|--|----|-----|
| 1. | Похудели ли Вы на 5 кг или больше за последние 6 месяцев? | Да | Нет |
| 2. | Не чувствуете ли Вы снижения слуха или зрения? | Да | Нет |
| 3. | Не было ли травм, связанных с падением, в последний год? | Да | Нет |
| 4. | Чувствует ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным в последние несколько недель? | Да | Нет |
| 5. | Нет ли у вас проблем с памятью, ориентацией, пониманием, способностью планировать? | Да | Нет |
| 6. | Есть ли недержание мочи? | Да | Нет |
| 7. | Тяжело ли ходить до 100 м по улице и дому? Подниматься на 1 лестничный пролет? | Да | Нет |

Примечания: Общее количество баллов (считается количество только положительных ответов, оценивается как 1 балл). Результат 2 балла и менее – нет старческой астении, 3-4 балла – вероятная преастения, 5-7 баллов – вероятная старческая астения.

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 представлены медианой и интерквартильным размахом (Ме [Q1–Q3]). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для трех независимых групп применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнения трех независимых групп по количественному признаку использовался критерий Краскела-Уоллиса. Прогностическая модель была построена с помощью многофакторной логистической регрессии с применением метода последовательного отбора (stepwise selection). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,050$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст изучаемой выборки составил 65 [59–69] лет, при этом большинство (73,1%) пациентов были мужского пола. Представители изучаемой популяции наиболее часто исходно имели I–II ФК стенокардии (78,8%) и I–II ФК ХСН по NYHA (91,7%). По данным амбулаторных карт АГ встречалась практически у всех пациентов (83,5%). Четверть пациентов имели в анамнезе СД второго типа (25,3%). Не менее часто среди пациентов изучаемой выборки встречались заболевания периферических артерий (ЗПА) (32,0%), при этом частота встречаемости церебрального атеросклероза (ЦА) была выше в два раза (58,1%). В большинстве случаев ЦА поражение брахиоцефальных

сосудов было гемодинамически не значимое, 27,0% пациентов было запланировано проведение каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) вторым этапом (таб. 13) [61].

Таблица 13 – Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

| Показатель | Характеристика пациентов ($n=387$) |
|---|--------------------------------------|
| Средний возраст, лет (Ме [Q ₁ –Q ₃]) | 65 [59–69] |
| Мужчины, n (%) | 283 (73,1) |
| ИМТ, кг/м ² (Ме [Q ₁ –Q ₃]) | 29,3 [26,6–32,1] |
| Курит/бросил более 3 мес. назад, n (%) | 71 (18) |
| Курит/бросил менее 3 мес. назад, n (%) | 107 (28) |
| Никогда не курил, n (%) | 209 (54) |
| Давность ИБС, лет (Ме [Q ₁ –Q ₃]) | 2 [1–5] |
| Стенокардия I–II ФК, n (%) | 305 (78,8) |
| Стенокардия III–IV ФК, n (%) | 70 (18,1) |
| ПИКС, n (%) | 221 (57,1) |
| ЦА, n (%) | 225 (58,1) |
| ХСН I–II, n (%) | 355 (91,7) |
| ХСН III–IV, n (%) | 32 (8,3) |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 73 (18,9) |
| ТИА/ОНМК в анамнезе, n (%) | 43 (11,1) |
| КЭЭ в анамнезе, n (%) | 4 (1,0) |
| Язвенная болезнь, n (%) | 13 (3,4) |
| АГ, n (%) | 323 (83,5) |
| ФП/ТП в предоперационном периоде, n (%) | 44 (11,4) |
| Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%) | 2 (0,5) |
| СД второго типа, n (%) | 98 (25,3) |
| Нарушение толерантности к глюкозе, n (%) | 74 (19,1) |
| ЗПА, n (%) | 124 (32,0) |
| ХПН, n (%) | 43 (11,1) |

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ЭКС – электрокардиостимулятор, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

По результатам опроса изучаемая выборка пациентов была разделена на три группы: пациенты без ССА – $n_0=88$ (23%); пациенты с преастенией – $n_1=225$ (58%) и пациенты с ССА – $n_2=74$ (19%). В группу старческой астении, как и предполагалось, вошла самая старшая возрастная категория изучаемой выборки пациентов – 67 [63–73] лет. Женщины значимо чаще, чем мужчины, имели проявления старческой астении (43,2% женщин с ССА и 17,0% женщин без ССА; $p=0,001$). Значимо чаще пациенты с преастенией и старческой астенией имели в анамнезе ЦА, СД второго типа и нарушения ритма. По остальным

анамнестическим данным, коморбидной патологии, параклиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы (таб. 14). Таким образом, «хрупкие» пациенты обладают более высоким уровнем сердечно-сосудистой коморбидности [61].

Таблица 14 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия преаестении и синдрома старческой астении

| Показатель | Группа пациентов без ССА, n ₀ =88 (23%) | Группа пациентов с преаестенией, n ₁ =225 (58%) | Группа пациентов с ССА, n ₂ =74 (19%) | p |
|---|--|--|--|---------|
| Средний возраст, лет (Me [Q ₁ –Q ₃]) | 62 [56–67] | 65 [59–69] | 67 [63–73] | <0,001* |
| Мужчины, n (%) | 73 (83) | 168 (74,7) | 42 (56,8) | 0,001* |
| ИМТ, кг/м ² (Me [Q ₁ –Q ₃]) | 26,26 [30,09–32,89] | 26,72 [29,07–32,01] | 26,99 [29,59–33,26] | 0,743 |
| Курит/бросил более 3 мес. назад, n (%) | 16 (18,2) | 44 (19,6) | 11 (14,9) | 0,060 |
| Курит/бросил менее 3 мес. назад, n (%) | 28 (31,8) | 69 (30,7) | 10 (13,5) | 0,002* |
| Никогда не курил, n (%) | 44 (50,0) | 112 (49,8) | 53 (71,6) | 0,468 |
| Давность ИБС, лет (Me [Q ₁ –Q ₃]) | 2 [1–5] | 2 [1–5] | 4 [2–8] | 0,030* |
| Стенокардия III–IV ФК, n (%) | 10 (11,4) | 39 (17,3) | 21 (28,4) | 0,413 |
| ПИКС, n (%) | 54 (61,4) | 130 (57,8) | 37 (50,0) | 0,330 |
| ЦА, n (%) | 40 (45,5) | 140 (62,2) | 45 (60,8) | 0,020* |
| III–IV ХСН, n (%) | 3 (3,4) | 18 (8,0) | 11 (14,9) | 0,090 |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 13 (14,8) | 43 (19,1) | 17 (23,0) | 0,409 |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 6 (6,8) | 21 (9,3) | 9 (12,2) | 0,506 |
| ТИА в анамнезе, n (%) | 2 (2,3) | 4 (1,8) | 1 (1,4) | 0,877 |
| КЭЭ в анамнезе, n (%) | – | 3 (1,3) | 1 (1,4) | 0,643 |
| Язвенная болезнь, n (%) | 5 (5,7) | 7 (3,1) | 1 (1,4) | 0,329 |
| АГ, n (%) | 71 (80,7) | 190 (84,4) | 62 (83,8) | 0,720 |
| ФП в предоперационном периоде, n (%) | 7 (16,7) | 18 (12,8) | 13 (27,1) | 0,060 |
| ТП в предоперационном периоде, n (%) | – | 2 (1,5) | 4 (8,5) | 0,050* |
| Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%) | – | 2 (0,9) | – | 1,000 |
| Нарушение толерантности к глюкозе, n (%) | 14 (15,9) | 41 (18,2) | 19 (25,7) | 0,252 |
| СД второго типа, n (%) | 13 (14,8) | 58 (25,8) | 27 (36,5) | 0,006* |
| ЗПА, n (%) | 33 (37,5) | 66 (29,3) | 25 (33,8) | 0,356 |
| ХПН, n (%) | 4 (4,5) | 29 (12,9) | 10 (13,5) | 0,080 |

Примечания: * – различия статистически значимые (p≤0,050).

Группы сравнения были сопоставимы по основным параметрам интраоперационного периода (таб. 15).

Таблица 15 – Характеристика операционного периода пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия преаестении и синдрома старческой астении

| Показатель | Группа пациентов без ССА, n ₀ =88 (23%) | Группа пациентов с преаестенией, n ₁ =225 (58%) | Группа пациентов с ССА, n ₂ =74 (19%) | P |
|---|--|--|--|-------|
| Общее время операции, мин (Me [Q1–Q3]) | 185,0 [165,0–220,0] | 195,0 [160,0–225,0] | 207,0 [165,0–229,0] | >0,05 |
| Время пережатия аорты, мин (Me [Q1–Q3]) | 49,8 [43,0–51,0] | 52,5 [42,0–55,5] | 56,0 [42,0–58,5] | >0,05 |
| Длительность ИК, мин (Me [Q1–Q3]) | 82,0 [75,0–88,0] | 78,0 [72,0–90,5] | 85,6 [76,0–92,5] | >0,05 |
| Количество шунтов, n (Me [Q1–Q3]) | 2,0 [2,0–3,0] | 2,0 [2,0–3,0] | 2,0 [2,0–3,0] | >0,05 |
| Кратность кардиopleгии, n (Me [Q1–Q3]) | 2,0 [2,0–2,0] | 2,0 [2,0–3,0] | 2,0 [2,0–3,0] | >0,05 |
| Минимальная бесперфузионная температура тела, °C (Me [Q1–Q3]) | 35,7 [35,4–35,7] | 35,7 [35,3–35,7] | 35,7 [35,4–35,7] | >0,05 |

Примечания: ИК – искусственное кровообращение.

Анализ течения интра- и раннего послеоперационного периодов КШ показал равное по частоте развития инфаркта миокарда в группе преаестении и ССА – по одному случаю (0,5% и 1,5%, соответственно, $p=0,476$) и отсутствие такого осложнения в группе без проявлений ССА и преаестении. При этом тромбоза шунтов и нативных артерий по данным ангиографии выявлено не было. По числу развития ТИА/ОНМК по ишемическому типу в раннем послеоперационном периоде значимых различий в группах сравнения выявлено также не было (2,3%, 1,8% и 4,1% соответственно, $p=0,523$). По частоте развития инфекционных осложнений (3,4%, 2,2% и 4% соответственно, $p=0,655$), прогрессирования ХПН (2,4%, 4,3% и 3,3% соответственно, $p=0,761$), крупных кровотечений (1,2%, 1,0% и 0,5% соответственно, $p=0,680$) группы сравнения значимо не различались. В группе преаестении и ССА значимо чаще встречались гидроперикард (1,8%, 6,8% и 7,2% соответственно, $p=0,04$) и гидроторакс (9,6%, 18,2% и 23,8% соответственно, $p=0,03$), при этом по потребности в проведении пункции плевральной полости группы сравнения значимо не различались (1,8%, 2,9% и 4,8% соответственно, $p=0,322$). Однако значимо чаще в группе преаестении и старческой астении в раннем послеоперационном периоде встречалось развитие СН с длительной инотропной поддержкой (1,2%, 7,6% и 13,5%

соответственно, $p=0,01$) – отношение шансов (ОШ) 8,5, доверительный интервал (ДИ) 95%, 1,1–63,5, а также развитие пароксизмов ФП/ТП (5,7%, 16,0% и 12,2% соответственно, $p=0,04$) – ОШ 2,9, ДИ 95%, 1,1–7,5. Был зафиксирован один летальный исход (1,0%) в группе пациентов без ССА и пять летальных исходов (6,7%) в группе пациентов со старческой астенией по причине церебро- и кардиоваскулярных событий ($p=0,04$) – ОШ 2,6, ДИ 95%, 1,1–5,9. Шанс развития какого-либо осложнения был выше в 2,3 раза в группе пациентов с преастиенией и ССА (12,5%, 24,4% и 27,0% соответственно, $p=0,01$) – ОШ 2,3, ДИ 95%, 1,2–4,6 [61].

С помощью многофакторной логистической регрессии была оценена роль семи вопросов по опроснику «Возраст не помеха» в развитии различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ. Использование метода последовательного отбора (stepwise selection) позволило создать итоговую прогностическую модель, позволяющую определить вероятность развития различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ в зависимости от наличия преастиенией и ССА по данным опросника «Возраст не помеха» (предикторы – 1 и 2 вопросы). Полученная регрессионная функция представлена ниже: $\text{logit}(p) = -1,72 + 0,5391 \times \text{Вопрос 1} + 0,5522 \times \text{Вопрос 2}$, где p – вероятность развития различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ, Вопрос 1 (Похудели ли Вы на 5 кг или больше за последние 6 месяцев?) – ответ да на 1 вопрос опросника «Возраст не помеха», Вопрос 2 (Не чувствуете ли Вы снижения слуха или зрения?) – ответ да на 2 вопрос опросника «Возраст не помеха».

При построении предсказательных моделей исходные данные были разбиты на обучающую и контрольную выборки. Построение математических отношений между бинарной переменной отклика «осложнения» и предикторами (вопросы опросника «Возраст не помеха») проводилось на обучающей выборке, а непосредственная оценка прогностических данных проводилась на контрольной выборке, которая не участвовала в обучении модели. Обучающая выборка составила 70%, а контрольная 30% от исходных данных.

Проведенный ROC анализ показал удовлетворительное качество модели с площадью под кривой 0,62 (95% ДИ 0,51–0,72) (рисунок 12).

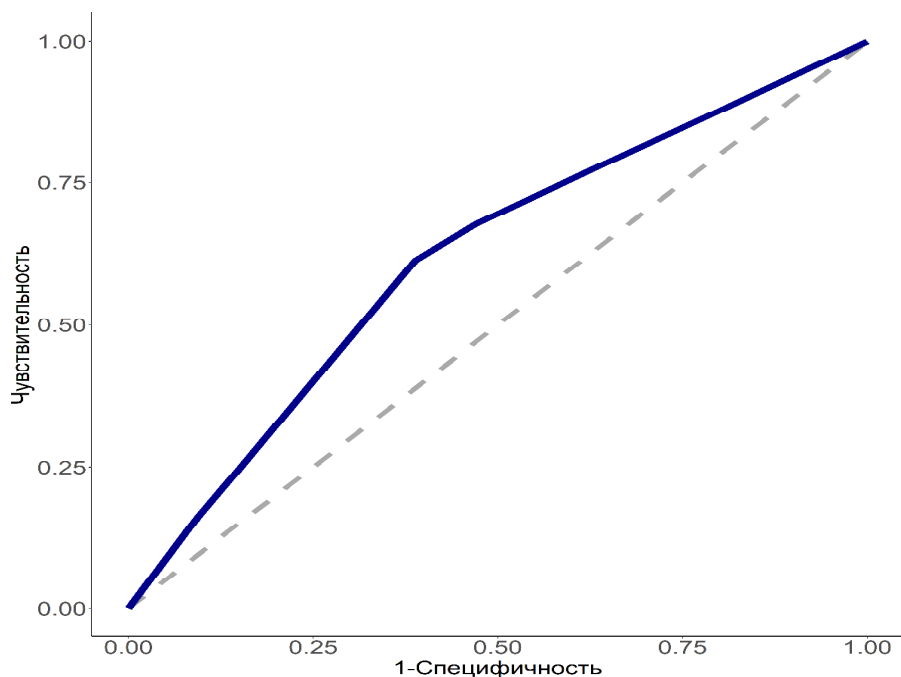


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ в зависимости от баллов по опроснику «Возраст не помеха».

Специфичность составила 0,62, чувствительность 0,61, точка отсечения 0,23. Все наблюдения с предсказанными значениями меньше или равными 0,23 классифицированы как отсутствие осложнений. Наблюдения, имеющие значения больше 0,23 – как осложнения (рис. 13).

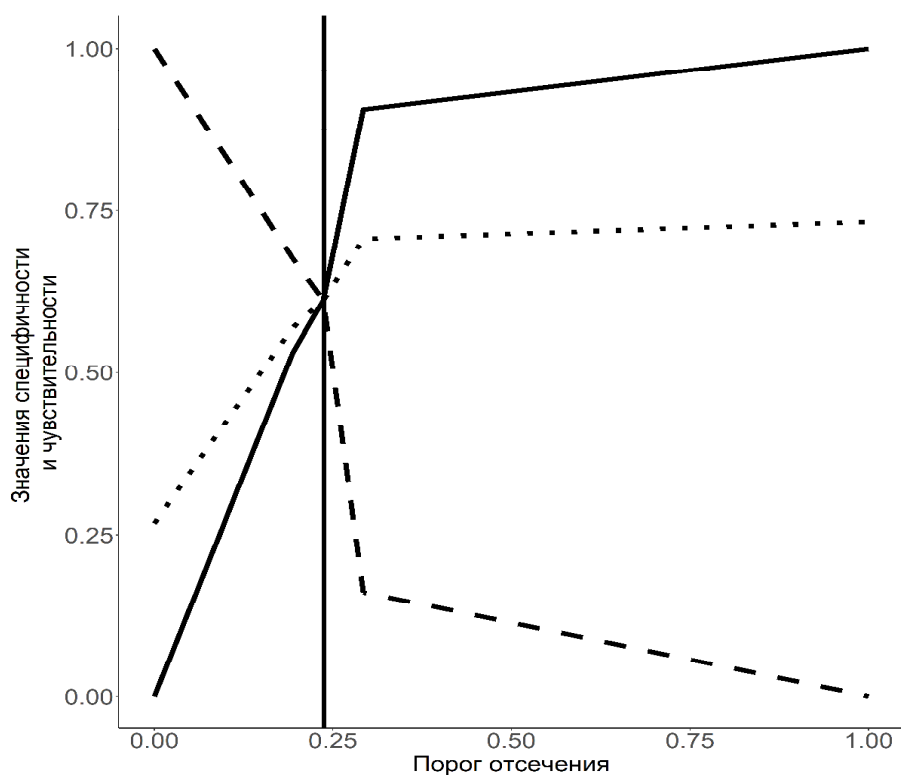


Рисунок 13 – Графики точности, специфичности, чувствительности и линия порога отсечения. Пунктирная линия – чувствительность, сплошная линия – специфичность, пунктир точками – точность. Вертикальная линия – порог отсечения.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования с использованием единственного рекомендованного в России опросника «Возраст не помеха» для скрининга ССА подтверждают важную роль «хрупкости» в развитии осложнений и неблагоприятных исходов после проведения кардиохирургического вмешательства. Но при выполнении дополнительного анализа была получена довольно низкая чувствительность и специфичность данного опросника. В связи с чем необходимо дальнейшее изучение других ранее разработанных способов диагностики ССА для выявления наиболее точного метода [62].

Глава 9. Анализ развившихся госпитальных осложнений у пациентов с ИБС и различными вариантами нарушений костно-мышечного статуса, подвергшихся коронарному шунтированию

Цель – проанализировать структуру осложнений и оценить факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и различными вариантами нарушений костно-мышечного статуса (КМС) при плановом КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Хирургическая реваскуляризация миокарда – один из видов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). У пациентов со множественными гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями коронарных артерий, ствола левой коронарной артерии, систолической дисфункцией «золотым стандартом» реваскуляризации служит коронарное шунтирование (КШ) [64; 65;66]. В настоящее время в США около 200 тыс. больных получают КШ каждый год [67]. В Российской Федерации ежегодно выполняют в среднем 30–40 тыс. процедур КШ (2018 г. – 39 216, 2019 г. – 40 313, 2020 г. – 29 792 операции) [68].

По мере применения данного вида хирургического вмешательства усовершенствованы мастерство хирургов и методики выполнения (использование артериальных трансплантатов, КШ на работающем сердце, малоинвазивное КШ), внедрены оценочные шкалы риска, изучены основные факторы риска неблагоприятного прогноза,

что, несомненно, способствовало улучшению ранних и отдаленных результатов оперативного лечения. В настоящее время прогнозирование риска неблагоприятного исхода основано на таких известных факторах, как возраст, пол, сопутствующие заболевания (ранее перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), в ряде случаев – генетические особенности. С учетом увеличения доли пожилых больных, подвергающихся коронарной реваскуляризации, логичным представляется изучение не только традиционных факторов риска, но и возраст-ассоциированных состояний, которые неизбежно сопровождают процесс старения.

С возрастом функции всех органов и систем организма претерпевают изменения, в том числе костно-мышечная система. Остеопенический синдром (остеопения/остеопороз) и саркопения выступают распространенными гериатрическими синдромами. Остеопения/остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и прежде всего обуславливает остеопоротические переломы [69]. Саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с ускоренной потерей мышечной массы, слабостью и смертностью [70]. Данные недавно проведенного метаанализа доказали связь между остеопенией/остеопорозом и саркопенией [71], следовательно, одновременное рассмотрение как остеопении/остеопороза, так и саркопении может быть ключевой стратегией для предотвращения инвалидности и ухудшения качества жизни у данной категории пациентов. С целью объединения этих взаимосвязанных синдромов введено новое понятие – остеосаркопения [72]. Таким образом, изучение влияния указанных возраст-ассоциированных синдромов на клинические исходы у больных ИБС, подвергшихся КШ, крайне актуально для практического здравоохранения.

Материал и методы. Проведено одноцентровое исследование с включением 387 пациентов с ИБС, направленных на плановое КШ. Перед исследованием все участники подписали информированное согласие установленной формы, одобренное этическим комитетом Института (протокол № 12 от 27.12.2019 г.). Диагностика нарушений костно-мышечного статуса (КМС) заключалась в верификации саркопении (критерии EWGSOP, 2019 г.), остеопенического синдрома (критерии ВОЗ, 2008 г., для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет) и остеосаркопении (при сочетании остеопении/остеопороза с саркопенией). С учетом верифицированных возраст-ассоциированных заболеваний, сопровождавшихся различными вариантами нарушения костно-мышечной функции, сформированы четыре группы. Первую группу составили 52 (13,4%) пациента с изолированной саркопенией, вторую – 28 (7,2%) больных с изолированной остеопенией (остеопения/остеопороз), третью – 25 (6,5%) пациентов с остеосаркопенией, в четвертую группу вошли 282 (72,9%) участника без нарушений костно-мышечной функции.

Всем пациентам проведено классическое КШ с использованием срединной стернотомии в условиях искусственного кровообращения (ИК). В качестве кондуитов чаще использовали левую внутреннюю грудную артерию и большую подкожную вену голени (I группа – 73,3%, II группа – 65,2%, III группа – 73,7%, IV группа – 78,1%; $p>0,05$). Среди техник забора трансплантата преобладали «на лоскуте» и «скелетом» (I группа – 60%, II группа – 56,5%, III группа – 65%, IV группа – 75,5%; $p>0,05$). При анализе параметров периоперационного периода статистически значимых различий между группами не выявлено, за исключением количества шунтированных коронарных артерий. (табл. 16). Наибольший индекс реваскуляризации отмечен среди пациентов с нарушением КМС, а именно с изолированной саркопенией (3 (2; 3)) и остеосаркопенией (3 (3; 3)).

Таблица 16. Периоперационные параметры коронарного шунтирования пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса, Me (Lq; Uq)

| Параметр | I группа (изолированная саркопения), n = 52 / | II группа (изолированный остеопенический синдром), n = 28 | III группа (остеосаркопения), n = 25 | IV группа (без нарушения КМС), n = 282 | p |
|---|---|---|---|--|---|
| Длительность стационарного лечения, дней | 12 (10; 18) | 12 (9; 15) | 9 (8; 14) | 13 (9; 23) | $_{1-4}=0,2$ |
| Длительность операции, мин | 214,5 (170; 260) | 187 (132; 225) | 208,5 (180; 23) | 210 (170; 245) | $_{1-4}=0,35$ |
| Длительность искусственного кровообращения, мин | 84 (75; 129) | 72,5 (56; 87) | 81 (73; 109) | 77 (64; 91) | $_{1-4}=0,087$ |
| Время окклюзии аорты, мин | 53 (44; 72,5) | 53 (40; 61) | 53,5 (50; 63) | 51 (41; 62) | $_{1-4}=0,5$ |
| Длительность искусственной вентиляции легких, мин | 690 (534; 864) | 600,5 (489; 807) | 653 (519; 779) | 669 (539; 849) | $_{1-4}=0,8$ |
| Количество шунтов | 3 (2; 3) | 2 (1; 2) | 3 (3; 3) | 2 (2; 3) | $_{1-4}=0,007$ $_{1-2}=0,06$ $_{1-3}=0,1$ $_{1-4}=0,7$ $_{2-3}=0,002$ $_{2-4}=0,62$ $_{4-3}=0,03$ |
| SYNTAX, балл | 22 (15,5; 28,75) | 20,75 (16,0; 25,75) | 23 (17,0; 28,0) | 21,5 (16,0; 27,5) | $_{1-4}=0,9$ |

На госпитальном этапе проанализировано развитие комбинированной конечной точки, объединявшей сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, пароксизм фибрилляции предсердий, нарушение проводимости) и смерть, а также неинфекционные осложнения, обусловленные хирургическим лечением (геморрагическое осложнение, потребовавшее рестернотомии, пневмо- и гидроторакс с плевральной пункцией).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), количественные – центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Сравнение трех и более независимых групп выполняли с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности 2×2 . Проверку гипотез проводили по критерию χ^2 (Пирсона). При малом числе наблюдений применяли двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йетса. С целью оценки наличия и уровня ассоциаций риска развития всех анализируемых осложнений выполнен линейный регрессионный анализ по расчету отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для определения роли фактора риска (возраст, верифицированное нарушение КМС и его варианта – саркопении, остеопении, остеосаркопении), анамнестических данных (ранее перенесенные заболевания, в частности ИМ, инсульт, СД, онкопатология) и интраоперационных параметров оценивали показатели рангов значимости предикторов. При использовании деревьев классификации выбрано дискриминантное одномерное ветвление и значимость предикторов оценена в процессе классификации. Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливали ранг значимости по 100-балльной шкале: 0 соответствовал низкой значимости, 100 – высокой. Для анализа связей между признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Исходно анализу подверглись пациенты, имевшие нарушения костно-мышечной функции, и лица без таковых патологий. Статистически значимые межгрупповые различия наблюдали в частоте инфекционных осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи ($p = 0,021$) (нозокомиальная инфекция нижних дыхательных путей – 7,6 против 2,8%; $p = 0,036$), осложнений зоны хирургического вмешательства ($p = 0,008$) и суммарном количестве анализируемых осложнений ($p = 0,001$), развившихся в период госпитализации у пациентов с исходным нарушением КМС.

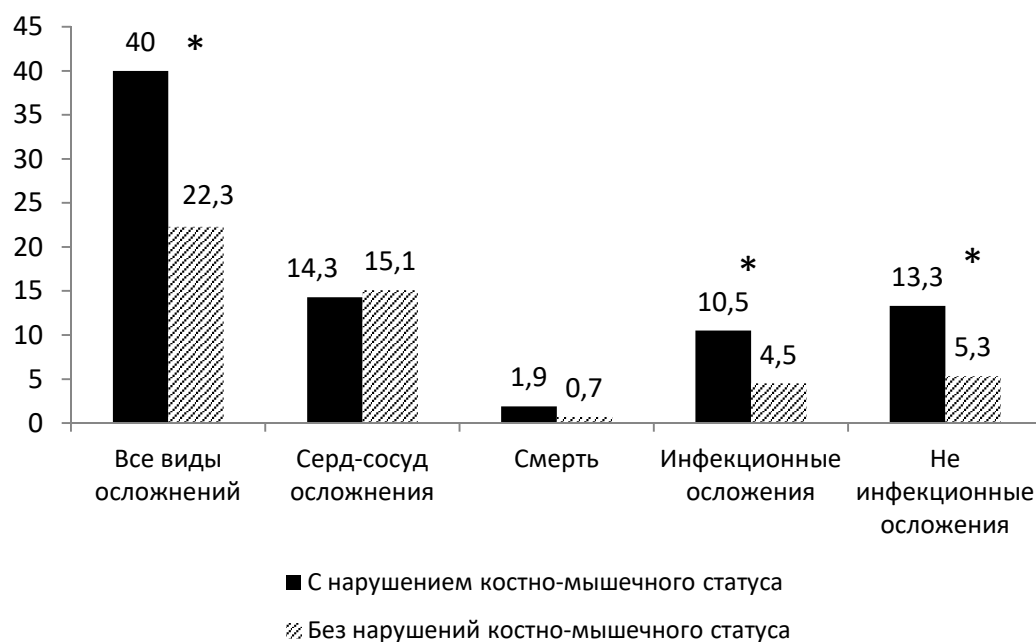


Рисунок 14. Частота осложнений госпитального периода у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от нарушения костно-мышечного статуса (%), * $p \leq 0,05$

Далее проведен анализ структуры всех осложнений госпитального периода (табл. 17). По суммарному количеству осложнений группы пациентов с нарушениями КМС статистически значимо не различались. При этом в сравнении с лицами без признаков нарушения КМС у больных изолированной остеопенией и остеосаркопенией суммарное количество осложнений было в 2 раза выше ($p = 0,004-0,005$).

Таблица 17 - Госпитальные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса, (n,%)

Примечание: Данные представлены в виде Me (Lq; Uq), если не указано иное. $p < 0,05$ при сравнении I и II гр. (*), I и III гр. (#), I и IV гр. (†), II и III гр. (‡), II и IV гр. (&), III

| Осложнение | I группа | II группа | III группа | IV группа |
|---|-----------|-----------|------------|-----------|
| Все осложнения, (& , Y) | 17 (32,7) | 13 (46,4) | 12 (48) | 63 (22,3) |
| Сердечно-сосудистые осложнения: | 4 (7,7) | 8 (28,6) | 3 (12) | 34 (12,1) |
| ИМ без подъёма ST | 0 (0) | 1 (3,6) | 1 (4) | 3 (1,1) |
| инсульт | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4) | 7 (2,5) |
| Пароксизм ФП, (*, ‡, &) | 4 (7,7) | 7 (25) | 1 (4) | 22 (7,8) |
| Нарушение проводимости | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0,7) |
| Смерть | 1 (1,9) | 1 (3,6) | 0 (0) | 2 (0,7) |
| ККТ, (*, &) | 5 (9,6) | 9 (32,1) | 3 (12) | 36 (12,8) |
| Инфекционные осложнения, связанные с оказанием медицинской помощи: (#, Y) | 3 (5,8) | 2 (7,1) | 6 (24) | 12 (4,3) |
| инфекция НДП | 1 (1,9) | 2 (7,1) | 5 (20) | 8 (2,8) |
| инфекция МВП, (Y) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4) | 0 (0) |
| инфекция области хирург. вмешательства | 2 (3,8) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (1,4) |
| Неинфекционные осложнения, обусловленные хирургическим лечением: (†) | 9 (17,3) | 2 (7,1) | 3 (12) | 15 (5,3) |
| геморрагическое осложнение, потребовавшее рестернотомии | 2 (3,8) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) |
| пневмоторакс | 2 (3,8) | 0 (0) | 1 (4) | 2 (0,7) |
| гидроторакс, потребовавший плевральной пункции | 5 (9,6) | 2 (7,1) | 2 (8) | 12 (4,3) |

и IV гр. (Y).

За период госпитализации зарегистрировано четыре летальных исхода, причинами которых стали острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая постгеморрагическая анемия с ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. Несмотря на то что по количеству сердечно-сосудистых осложнений различий не было, пароксизм фибрилляции предсердий статистически значимо чаще развивался у пациентов с изолированным остеопеническим синдромом ($p=0,003-0,033$). При анализе комбинированной конечной точки (суммарного количества кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов) статистически больше случаев зарегистрировано среди пациентов II группы – с изолированным остеопеническим синдромом (32,1 против 9,6% в I группе, 12% в III группе, 12,8% в IV группе). Кроме того, наблюдались статистически значимые различия в частоте развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Данный вид осложнений выявлен у 23 (5,9%) участников исследования, с более высокой частотой у пациентов с остеосаркопенией и наименьшей – у пациентов без исходного нарушения КМС (24 против 5,8% в I группе, 7,1% во II группе,

4,3% в IV группе). Анализа неинфекционных осложнений, которые включали случаи кровотечений, требующих рестернотомии, пневмоторакса, а также гидроторакса с плевральной пункцией, продемонстрировал, что перечисленные осложнения чаще диагностировали среди лиц с патологией костно-мышечной функции. Так, наибольшее количество этих осложнений обнаружено у больных изолированной саркопенией и остеосаркопенией (I группа – 17,3%, II группа – 7,1%, III группа – 12%, IV группа – 5,3%; $p=0,002$).

Исходно для оценки факторов риска неблагоприятного прогноза после выполненного КШ был проведен регрессионный линейный анализ. По результатам которого из всех анализируемых осложнений продемонстрировали статистическую значимость лишь два вида - комбинированная конечная точка, объединяющая суммарное количество случаев сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода, а также неинфекционные осложнения, обусловленные хирургическим лечением.

Так, верифицированное в дооперационном периоде нарушение КМС ассоциировано с увеличением риска развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые осложнения и смерть) в 1,7 раза (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,04–2,89; $p=0,035$); изолированный остеопенический синдром увеличивал этот риск в 3 раза (ОШ 3,01, 95% ДИ 1,02–8,9; $p=0,046$). Кроме того, исходные нарушения КМС связаны с увеличением частоты осложнений, вызванных хирургическим лечением, в 1,7 раза (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,06–2,76; $p=0,026$). При этом изолированная саркопения повышала риски крупного кровотечения с рестернотомией, пневмо- и гидроторакса в 2 раза (ОШ 2,02, 95% ДИ 1,05–3,88; $p=0,034$).

При расчете рангов значимости влияния на развитие комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые осложнения и смерть) (рис. 15, А) высокие значения продемонстрировали остеопенический синдром (100 у.е.), ранее перенесенный инсульт (88 у.е.) и ИМ (85 у.е.). Средние значения рангов получены для больных, имевших исходные нарушения КМС (44 у.е.), СД (45 у.е.), онкологические заболевания в анамнезе (31 у.е.) и остеосаркопению (20 у.е.). Вклад верифицированной саркопии для данного вида осложнений оказался незначительным, составив всего 3 у.е.

В развитии неинфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (рисунок 15, Б), кроме высоких уровней рангов, полученных для сопутствующей патологии (ИМ – 100 у.е., ОНМК – 75 у.е.), нарушений КМС (ранг 89) и его различных вариантов (osteosarcopeia – 77 у.е., osteopenia – 69 у.е., sarcopeia – 52 у.е.), незначительную роль играли наличие СД и возраст пациента.

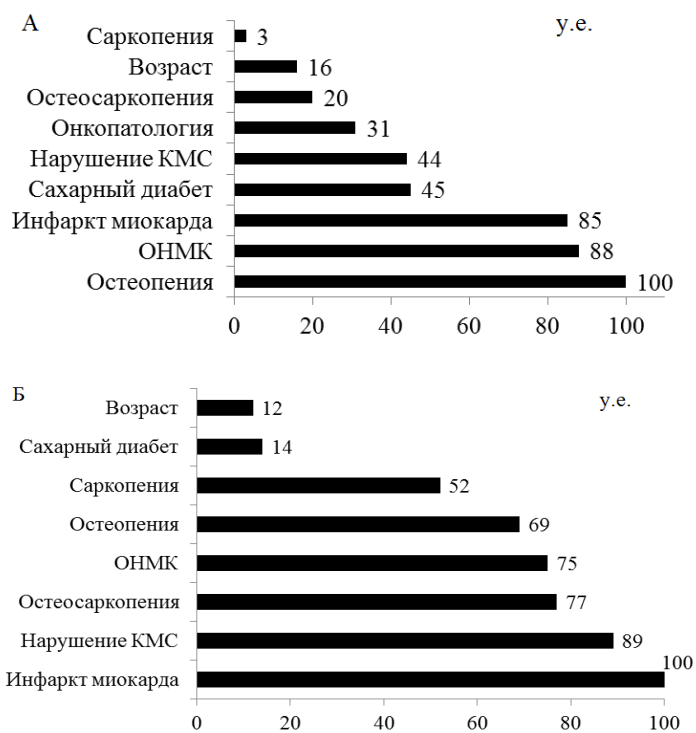


Рисунок 15 - Ранги значимости вклада фактора в риск комбинированной конечной точки (А) и неинфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (Б), у.е.

Заключение. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что пациенты с нарушением костно-мышечной функции, подвергшиеся КШ, в большей степени подвержены сердечно-сосудистым осложнениям и смерти, а также неинфекционным осложнениям, связанным с хирургическим лечением. Больные изолированным остеопеническим синдромом продемонстрировали статистически большую частоту развития комбинированной конечной точки, тогда как пациенты с изолированной саркопенией и остеосаркопенией чаще имели неинфекционные осложнения. Необходимо отметить, что возраст-ассоциированные состояния, сопровождающиеся нарушениями КМС, увеличивали риск развития анализируемых осложнений в сравнении с больными ИБС без нарушений костно-мышечной функции. Кроме того, наряду с традиционными факторами риска (ранее перенесенный ИМ, инсульт, СД, онкопатология, возраст) нарушение КМС и его варианты отнесены к факторам неблагоприятного прогноза госпитального периода среди пациентов с ИБС, которым выполнено плановое КШ в условиях ИК. Полученные результаты в перспективе могут помочь определить когорту больных, нуждающихся в специальном наблюдении, преабилитации и реабилитации после кардиохирургического вмешательства. Полученные результаты в перспективе могут помочь определить когорту больных, нуждающихся в специальном наблюдении, преабилитации и реабилитации после кардиохирургического вмешательства.

Глава 10. Долгосрочный прогноз после аортокоронарного шунтирования: влияние жесткости артерий и мультифокального атеросклероза

Цель - изучение влияния жесткости артерий и мультифокального атеросклероза на 10-летний прогноз пациентов после аортокоронарного шунтирования.

Отдаленные результаты после аортокоронарного шунтирования зависят не только от полноты реваскуляризации, исходной тяжести поражения коронарных артерий и миокарда, но и от сопутствующей патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания легких, почек и др.) [73]. Кроме того, имеет значение состояние сосудистой системы в целом, что также может повлиять на течение заболевания после аортокоронарного шунтирования (АКШ). В настоящее время показано, что мультифокальный атеросклероз (то есть поражение нескольких артериальных бассейнов) неблагоприятно влияет на прогноз после коронарного шунтирования [74]. В эти исследования были включены пациенты с клиническими признаками внесердечных сосудистых заболеваний (транзиторная ишемия/инсульт в анамнезе, перемежающаяся хромота, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) $<0,9$, необходимость реваскуляризации артерий) [75]. Хотя в некоторых исследованиях учитывались субклинические проявления внесердечных сосудистых заболеваний (например, артериальный стеноз более 50%, не требующий хирургического лечения), влияние таких изменений на прогноз отдельно не оценивалось.

Меньше данных о влиянии такого фактора, как жесткость артерий, на состояние больных после АКШ [76]. Следует отметить, что известно прогностическое значение артериальной жесткости в популяционных исследованиях [77], у больных с ИБС [78], в том числе у больных с инфарктом миокарда [79], а также после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [80]. Однако оценка жесткости артерий при аортокоронарном шунтировании до настоящего времени мало изучена.

Другой важный вопрос касается методов оценки жесткости артерий. Изучение артериальной жесткости с помощью оценки скорости пульсовой волны имеет существенные ограничения (требования к квалификации оператора, технические трудности проведения исследования, трудности стандартизации). Кроме того, зависимость от уровня АД затрудняет использование этого показателя для динамического наблюдения (неясно, связано ли его изменение с лабильностью уровня АД, или состояние сосудистой стенки действительно измененный). Поэтому был предложен новый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), отражающий жесткость артериального дерева от начала аорты до лодыжки. В настоящее время признано, что CAVI обладает несколькими уникальными свойствами. Во-первых, простота измерения (с манжетами АД, надетыми на обе руки и

лодыжки, и микрофоном на груди, без необходимости использования датчиков на шее или в паху) и независимость от оператора. Во-вторых, САVI отражает жесткость всей аорты (включая восходящий сегмент), бедренных, подколенных и большеберцовых артерий и измеряет увеличение артериальной жесткости, происходящее от конца диастолы до конца систолы. В-третьих, САVI менее подвержен влиянию артериального давления при измерении по сравнению с PWV, поскольку в основе САVI лежит параметр жесткости β , отражающий степень зависимости давление-объем. В исследованиях преимущественно азиатского населения этот индекс показал связь как с сердечно-сосудистыми факторами риска, так и с прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний [81]. Основным недостатком этого метода в настоящее время является то, что большая часть исследований выполнена в Азии и остается неясным, в какой степени полученные данные могут быть распространены на другие популяции. Поэтому исследования этого показателя в других странах и этнических группах крайне актуальны [77]. Также можно отметить, что повышение жесткости артерий и развитие атеросклероза артериальной стенки могут отражать различные патофизиологические процессы, а также имеются данные о повышении прогностической ценности при совместной оценке артериальной жесткости и лодыжечно-плечевого индекса при инфаркте миокарда. Поэтому представляет интерес изучение комплексного влияния этих факторов на прогноз после АКШ.

Материал и методы. На базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) с марта 2011 по марта 2012 гг. были изучены данные 365 больных ИБС в возрасте от 33 лет до 77 года (медиана возраста 58 лет), госпитализированных в кардиологическое отделение для подготовки к плановому КШ в рамках регистра коронарного шунтирования. Критериями включения в исследование до КШ были: планируемая прямая реваскуляризация миокарда и подписанное информированное согласие на исследование, протокол которого был одобрен Локальным Этическим Комитетом НИИ КПССЗ. *Критерии исключения до операции:* выраженное клапанное поражение сердца, сниженная сократительная способность миокарда (ФВЛЖ $\leq 30\%$), нарушения ритма на момент исследования или установленный электрокардиостимулятор, пациенты с поражением периферических артерий нижних конечностей (ЛПИ менее 0,9), а также высокая ампутация нижних конечностей и проведение коронарного шунтирования в ускоренном или экстренном порядке. Всем пациентам выполнялось стандартное предоперационное обследование. Дополнительно проводили исследование жесткости артерий САVI с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Патологическими считали значения САVI 9,0 и выше.

Средний период наблюдения составил $9,7 \pm 0,9$ лет. Сбор данных осуществлялся путём активного телефонного мониторинга. Удалось собрать отдаленные сведения о 274 (70%) больных. В отдаленном периоде анализировали данные о динамике состояния пациентов, медикаментозной терапии, регистрировались жесткие конечные точки (КТ): коронарная и некоронарная смерть, не фатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ре-АКШ, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз эмболия легочной артерии, операции на периферическом русле. При разделении пациентов на группы в зависимости от САVI

учитывались данные предоперационного обследования пациентов. Были сформированы две группы: I группа CAVI <9,0 (n=163), II группа CAVI ≥9,0 (n=111).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ “STATISTICA 10.0” (Statsoft, США) и SPSS. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей. Группы сравнивались между собой с применением критерия Манна-Уитни. Для сопоставления качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Для выявления предикторов неблагоприятного десятилетнего прогноза использовался логистический регрессионный анализ. Предварительно проводился корреляционный анализ для выявления возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами. Затем формировалась регрессионная модель с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости (p) при проведении регрессионного анализа был принят равным 0,05.

Результаты. В таблице 18 представлены предоперационные клинико-анамнестические характеристики обследованных пациентов. Доля мужчин составила 76%.

Таблица 18 – Исходная характеристика пациентов перед коронарным шунтированием

| Показатели | I группа CAVI <9,0 (n=163) | | II группа CAVI ≥9,0 (n=111) | | P |
|------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Возраст, Me [LQ;UQ] лет | 57,0[52,0;61,0] | | 63,0[55,0;69,0] | | <0,001 |
| ИМТ, Me [LQ;UQ] кг/см ² | 28,02[24,5;32,1] | | 28,37[26,6;30,5] | | 0,57 |
| EuroScore, Me [LQ;UQ]баллы | 2,0[1,0;3,0] | | 3,0[2,0;4,0] | | 0,005 |
| Мужчины | 129 | 79,14 | 80 | 72,07 | 0,17 |
| ПИКС в анамнезе | 106 | 65,03 | 64 | 57,66 | 0,21 |
| АГ в анамнезе | 133 | 81,6 | 104 | 93,69 | 0,004 |
| ОНМК в анамнезе | 8 | 4,91 | 9 | 8,11 | 0,28 |
| ТИА в анамнезе | 1 | 0,61 | 2 | 1,8 | 0,35 |
| СД в анамнезе | 19 | 11,66 | 23 | 20,72 | 0,04 |
| ЧТКА в анамнезе | 13 | 7,98 | 9 | 8,11 | 0,96 |
| КШ в анамнезе | 1 | 0,61 | 1 | 0,9 | 0,78 |
| КЭЭ в анамнезе | 2 | 1,23 | 3 | 2,7 | 0,37 |
| Курение | 53 | 32,52 | 28 | 25,23 | 0,19 |
| Стенокардии нет | 29 | 17,9 | 27 | 24,32 | 0,19 |
| Стенокардия I ФК | 8 | 4,94 | 3 | 2,7 | 0,35 |
| Стенокардия II ФК | 55 | 33,95 | 29 | 26,13 | 0,16 |
| Стенокардия III ФК | 68 | 41,98 | 48 | 43,24 | 0,83 |
| Стенокардия IV ФК | 2 | 1,23 | 4 | 3,6 | 0,18 |
| ХСН I стадия | 109 | 66,87 | 60 | 54,1 | 0,032 |
| ХСН II А стадия | 42 | 25,77 | 41 | 39,94 | 0,048 |
| ХСН II Б стадия | 4 | 2,45 | 4 | 43,6 | 0,57 |

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, КЭЭ – каротидная эндортерэктомия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Пациенты с нормальным значением САVI имели более молодой возраст в сравнении с пациентами с патологическим САVI ($p < 0,001$). В группе больных с патологическим индексом превалировали анамнестические факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления ИБС и ХСН, а также отмечен более высокий балл по шкале EuroScoreII, характеризующий риск хирургической операции. Всем больным проводился ряд лабораторно-инструментальных обследований, по результатам которых группы оказались полностью сопоставимыми (таб. 19).

Таблица 19 – Основные инструментально-лабораторные показатели пациентов

| Показатели | I группа САVI <9,0 (n=163) | II группа САVI ≥9,0 (n=111) | p |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------|
| Лабораторные данные | | | |
| Общий ХС, Ме [LQ; UQ] ммоль/л | 4,9[4,1;5,9] | 5,05[4,2;6,1] | 0,27 |
| ХС ЛПВП, Ме [LQ; UQ] ммоль/л | 0,96[0,82;1,165] | 1,01[0,84;1,2] | 0,33 |
| ХС ЛПНП, Ме [LQ; UQ] ммоль/л | 2,91[2,28;3,79] | 2,96[2,2;3,74] | 0,37 |
| ТГ, Ме [LQ;UQ] ммоль/л | 1,76[1,37;2,43] | 1,66[1,22;2,3] | 0,45 |
| Креатинин, Ме [LQ;UQ] мкмоль/л | 83,0[70,0;100,0] | 82,5[72,0;102,0] | 0,93 |
| Глюкоза, Ме [LQ;UQ] ммоль/л | 5,55[5,1;6,4] | 5,45[5,0;6,3] | 0,67 |
| Эхокардиография | | | |
| КДР, Ме [LQ;UQ] см | 5,5[5,2;6,0] | 5,5[5,2;6,1] | 0,98 |
| КСР, Ме [LQ;UQ] см | 3,8[3,4;4,6] | 3,7[3,5;4,6] | 0,68 |
| КДО, Ме [LQ;UQ] мл | 153,0[135,0;180,0] | 147,0[135,0;188,0] | 0,95 |
| КСО, Ме [LQ;UQ] мл | 62,0[47,0;87,0] | 60,0[49,0;84,0] | 0,75 |
| ЛП, Ме [LQ;UQ] см | 4,1[3,8;4,4] | 4,3[3,9;4,6] | 0,007 |
| ПЖ, Ме [LQ;UQ] % | 1,8[1,8;1,9] | 1,8[1,8;1,8] | 0,24 |
| ПП, Ме [LQ;UQ] % | 4,0[3,8;4,5] | 4,25[3,9;4,5] | 0,17 |
| МЖП, Ме [LQ;UQ] см | 1,1[1,0;1,2] | 1,1[1,0;1,2] | 0,23 |
| ФВЛЖ, Ме [LQ;UQ] % | 60,0[51,0;64,0] | 60,0[52,0;63,0] | 0,32 |
| КИМ, Ме [LQ;UQ] % | 1,1[1,0;1,2] | 1,1[1,0;1,2] | 0,32 |

Примечания: ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛП – диаметр левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ПП – конечный диастолический размер правого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КИМ – комплекс интим-медиа.

Согласно данным коронарографии значимых межгрупповых различий не получено. Тем не менее у пациентов с патологическим индексом чаще визуализировали многососудистое поражение коронарных артерий. Также не было найдено различий в группах по интраоперационным характеристикам (таб. 20).

Таблица 20 – Ангиографическая и периоперационная характеристика пациентов

| Показатели | I группа CAVI <9,0 (n=163) | | II группа CAVI ≥9,0 (n=111) | | p |
|--|----------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| 1-сосудистое поражение КА | 28 | 17,18 | 20 | 18,02 | 0,85 |
| 2-сосудистое поражение КА | 56 | 34,36 | 34 | 30,63 | 0,51 |
| 3-сосудистое поражение КА | 71 | 43,56 | 50 | 45,05 | 0,81 |
| Поражение ствола ЛКА ≥50% | 36 | 22,09 | 19 | 18,02 | 0,41 |
| Операция с ИК | 140 | 85,89 | 93 | 83,78 | 0,63 |
| Вентрикулопластика | 9 | 5,52 | 5 | 4,5 | 0,7 |
| Тромбэктомия | 6 | 3,68 | 2 | 1,8 | 0,36 |
| КЭЭ | 3 | 1,84 | 2 | 1,8 | 0,98 |
| РЧА | 2 | 1,23 | 3 | 2,7 | 0,37 |
| Среднее число шунтов, Me [LQ;UQ] мин | 3,0[2,0;3,0] | | 3,0[2,0;3,0] | | 0,71 |
| Длительность ИК, Me [LQ;UQ] мин | 98,0[79,0;110,0] | | 94,0[79,5;107,5] | | 0,59 |
| Длительность операции, Me [LQ;UQ] мин | 240,0 [198,0;300,0] | | 240,0 [204,0;270,0] | | 0,82 |

Примечания: КА – коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия; ИК – искусственное кровообращение; КЭЭ – каротидная эндортерэктомия, РЧА – радиочастотная абляция.

По данным инструментальных обследований (таблица 21) мультифокальный атеросклероз со стенозом ≥30% до операции выявлялся у каждого второго пациента в группе с патологическим индексом (p=0,0008). Распространенность мультифокальный атеросклероз со стенозом ≥50% составила почти треть пациентов с патологическим индексом (p=0,003).

Таблица 21 – поражения атеросклерозом артериальных бассейнов у пациентов с коронарным шунтированием

| Показатели | I группа CAVI <9,0 (n=163) | | II группа CAVI ≥9,0 (n=111) | | p |
|--|-------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Наличие стенозов каротидных артерий ≥30% | 27 | 16,56 | 20 | 18,02 | 0,75 |
| Наличие стенозов каротидных артерий ≥50% | 18 | 11,04 | 21 | 18,92 | 0,06 |
| Наличие стенозов каротидных артерий с двух сторон ≥30% | 19 | 11,66 | 19 | 17,21 | 0,19 |
| Наличие МФА ≥30% | 55 | 33,74 | 55 | 49,55 | 0,0008 |
| Наличие МФА ≥50% | 21 | 12,88 | 30 | 27,03 | 0,003 |

Примечания: МФА – мультифокальный атеросклероз.

При оценке отдаленного прогноза нельзя не отметить значимое уменьшение факторов сердечно-сосудистого риска, таких как, ИМТ и курение в обеих группах. Возобновление клиники стенокардии зарегистрировано одинаково часто в обеих группах и составило треть всех пациентов ($p=0,9$). Общее количество проведенных КАГ за период наблюдения не различалось в исследуемых группах и было сопоставимо с клиническими проявлениями стенокардии (таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика пациентов после 10 лет коронарным шунтированием

| Показатели | I группа CAVI <9,0 (n=163) | | II группа CAVI ≥9,0 (n=111) | | P |
|------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Возраст, Ме [LQ;UQ] лет | 57,0[52,0;61,0] | | 63,0[55,0;69,0] | | <0,001 |
| ИМТ, Ме [LQ;UQ] кг/см ² | 24,4[21,6;26,6] | | 23,7[21,5;26,6] | | 0,7 |
| Курение | 28 | 17,8 | 10 | 9,0 | 0,06 |
| Возобновление стенокардии | 54 | 33,1 | 36 | 32,4 | 0,9 |
| Проведение КАГ | 50 | 30,67 | 36 | 32,43 | 0,75 |

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, КАГ – коронароангиография.

Анализ получаемой медикаментозной терапии показал не большую приверженность к назначенному лечению 67,2 % у всех пациентов. При этом группы не различались по приему оптимальной медикаментозной терапии, но частота приема преобладала в группе с нормальным индексом (рисунок 16).

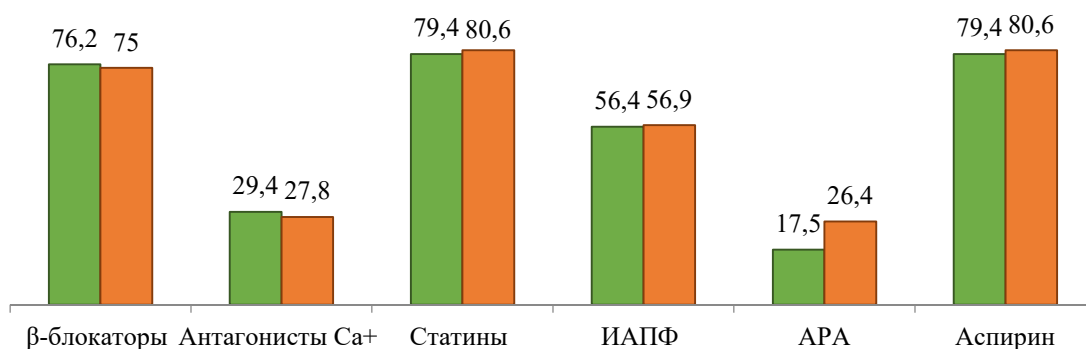


Рисунок 16 – Медикаментозная терапия в отдаленном периоде после АКШ. Примечания: ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА - антагонист рецепторов ангиотензина. $p>0,05$.

При анализе сердечно-сосудистых событий выявлена значимо большая частота, как ИМ, так ЧКВ в группе с нормальным CAVI ($p\leq 0,05$). Группы не различались по частоте

ОНМК, проведения оперативных вмешательств на сонных артериях и артериях нижних конечностей. За период наблюдения летальность составила 27,7%. Летальный исход от всех причин был в 76 случаях: 37 (22,7%) в группе с нормальным индексом и 39 (35,14%) в группе с патологическим индексом ($p=0,023$). При детальном анализе установлено, что смерть от сердечных причин достоверно чаще встречалась в группе с $CAVI \geq 9,0$ – 25 (22,52%), чем в группе с $CAVI < 9,0$ – 19 (11,6%) $p=0,016$. В целом у больных зарегистрировано 142 (51,8%) КТ (летальный исход, ИМ, инсульт/ТИА, ЧКВ, ТЭЛА, РеАКШ, операции на периферическом русле). Обращает на себя внимание, что у больных с патологическим $CAVI$ чаще отмечалась КТ в 66 (59,46%) случаях, по сравнению с больными с нормальным значением $CAVI$ – в 76 (46,63%) случаях, $p=0,03$ (рисунок 17).

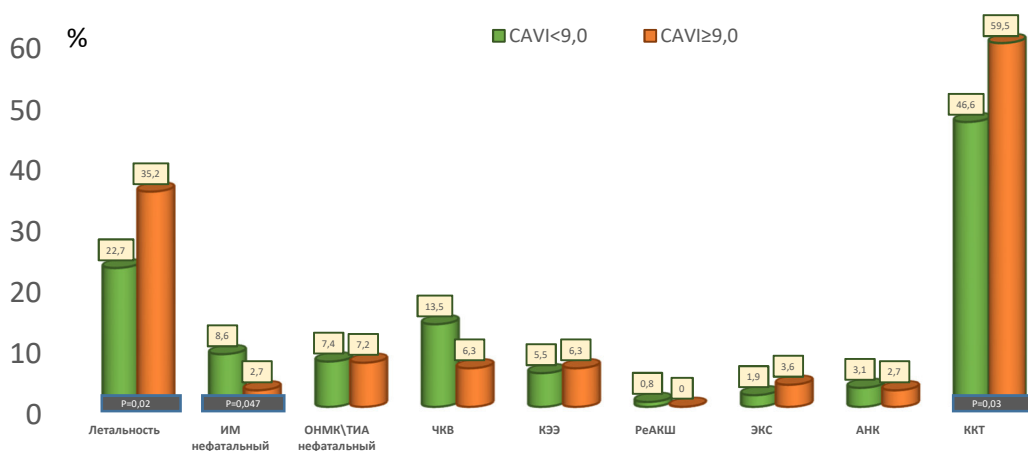


Рисунок 17 – Структура осложнений в отдаленном периоде после АКШ. Примечание: ИМ - инфаркт миокарда; РеКШ – повторное коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЭКС - электрокардиостимулятор, КЭЭ – каротидная эндортерэктомия; АНК – артерии нижних конечностей; ККТ – комбинированная конечная точка.

Наличие сахарного диабета, мультифокального атеросклероза ($p=0,004$) и мужской пол были независимыми предикторами смерти при 10-летнем наблюдении после КШ (таблица 6). Патологический $CAVI$ ($p=0,063$) также был представлен в уравнении бинарной логистической регрессии, модель логистической регрессии была статистически значимой, $\chi^2(5) = 24,0, p < 0,001$. Μεξδελό ξαίϱνθλϿ 15,7% δθροεπρθθ ρμεψνξρςθ θ οπϿβθλόνξ κλϿρρθτθφθπξβϿλϿ 76,5% ρλςχϿεβ. ΝϿλθχθε μσλόςθτξκϿλόνξγξ ϿςεπξρκλεπξηϿ θ οϿςξλξγθχερκξγξ $CAVI$ οπθ οπεδξοεπϿφθξννξμ ξαρλεδξβϿνθθ αξλόνϿ ϿβλϿλθρο νεηϿβθρθμϿμθ οπεδθκςξπϿμθ πϿηβθςθ ϿξμαθνθπξβϿννξι κςνεχνξι ζξχκθ. ΔλϿ Ͽςξι μεξδελο ρςϿςθρςθχερκϿ ηνϿχθμξρςό ρξρςϿβθλϿ $\chi^2(2) = 11,3, p = 0,004$, и модель правильно

классифицировала 58,5% случаев. При учете как комбинированной конечной точки, так и рецидивирующей стенокардии в прогностическую модель были включены сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз. В этой модели $\chi^2(2)$ составил 12,9 ($p=0,002$), модель правильно классифицировала 66,8% случаев.

Каково клиническое значение этого исследования? Наши данные показывают, что у больных с ИБС перед КШ целесообразно выявлять пациентов с начальными проявлениями мультифокального атеросклероза, так как у таких пациентов повышен риск неблагоприятных исходов при отдаленном наблюдении. Возможно, еще более практичным будет определение жесткости артерий. С одной стороны, существует мнение, что оценка жесткости артерий является простым неинвазивным методом, который потенциально может быть использован для стратификации риска после плановых кардиохирургических вмешательств. В связи с этим использование индекса САVI более удобно с практической точки зрения — технология измерения проще и стандартизирована, САVI не зависит от уровня АД (последнее особенно удобно для динамического наблюдения). С другой стороны, независимая прогностическая ценность САVI при длительном наблюдении также полезна с точки зрения клиницистов. Повышенная жесткость артерий является отличительной чертой процесса старения и проявляется развитием атеросклероза, в отличие от атеросклероза с развитием локальных бляшек. Хотя наличие заболевания периферических артерий включено в модели долгосрочной оценки риска после КШ, оценка жесткости артерий с помощью САVI дает дополнительные возможности. Поскольку индекс САVI отражает влияние различных факторов риска на сосудистую стенку, его удобно использовать для оценки эффективности мер вторичной профилактики. Более того, артериальная жесткость является важной терапевтической целью для улучшения прогноза у пациентов с ИБС.

Заключение. У пациентов с ИБС с патологическим САVI до КШ чаще отмечались нежелательные явления и летальный исход в отдаленном периоде наблюдения, чем у пациентов с нормальным САVI. Наличие субклинического мультифокального атеросклероза и патологического САVI являлись независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки. При 10-летнем наблюдении наряду с такими предикторами смерти, как женский пол, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, также отмечалось пограничное значение патологического СЛСИ. Необходимы дальнейшие исследования для изучения возможности коррекции патологического САVI после АКШ после вторичной профилактики и возможного влияния этой коррекции на прогноз.

Глава 11. Изучение гендерных особенностей течения инфаркта миокарда у коморбидных пациентов моложе 60 лет

Цель - сравнить прогноз инфаркта миокарда через 2 года после выписки из стационара у мужчин и женщин моложе 60 лет.

В анализ вошли 350 пациентов с ИМ моложе 60 лет, последовательно госпитализированные в стационар ГБУЗ «ГБ № 4 г. Сочи» МЗ КК с 2016 по 2017 годы. Большинство больных (87,4%) были мужчинами (306 против 44). Частота ИМпST составила 38,8%, 68,3% пациентов подверглись ЧКВ. Частота повторного ИМ составила 11,4%. Всем пациентам рассчитан риск по шкале GRACE ASC Risk Model и проведен анализ выраженности коморбидности по собственной модели «К9» (патент RU2734993C1 от 27.10.2020), основанной на суммировании 9 заболеваний: сахарного диабета, фибрилляции предсердий, перенесенного инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении, анемии, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле СКД-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м²). В первую группу коморбидности вошли пациенты, имеющие не более одного заболевания (n=157), во вторую группу – от 2 и более заболеваний (n=193). Данные 9 нозологий позволяют учитывать как сердечно-сосудистые, так и несердечно-сосудистые аспекты коморбидности. Выбор описанных компонентов коморбидности не случаен и основан на их высокой распространенности, а также воспроизводимости во многих регистровых исследованиях, в том числе и «РЕКОРД-3».

Госпитальная летальность составила 3,4%. Через 2 года после выписки из стационара у 88,3% (n=309) пациентов удалось выяснить прогноз. Отдаленная летальность составила 8,6% (n=30). Инсульт зарегистрирован у 1 пациента, повторный ИМ у 13 пациентов (4,2%), комбинированная конечная точка (смерть/ИМ/инсульт) у 40 пациентов (11,4%).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 26 компании IBM Corp. (США). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты. В таблице 23 представлена частота встречаемости 9 компонентов коморбидности, вошедших в ранее описанную модель «К9», у мужчин и женщин. Достоверных различий не выявлено.

Таблица 23. Характеристика мужчин и женщин по 9 заболеваниям, вошедших в собственную шкалу оценки коморбидности.

| Параметры | Значения у мужчин n (%) | Значения у женщин n (%) | χ^2 p |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|
| Сахарный диабет | 45 (14,7) | 11 (25) | 3,0 0,082 |
| Фибрилляция предсердий | 17 (5,6) | 3 (6,8) | 0,11 0,74 |
| Перенесенный инсульт в анамнезе | 12 (3,9) | 3 (6,8) | 0,79 0,37 |
| Артериальная гипертензия | 220 (71,9) | 33 (75,0) | 0,18 0,67 |
| Ожирение | 68 (22,2) | 14 (31,8) | 1,98 0,16 |
| Периферический атеросклероз | 38 (12,4) | 4 (9,1) | 0,40 0,53 |
| Анемия | 47 (15,4) | 9 (20,5) | 0,74 0,39 |
| Тромбоцитопения | 38 (12,4) | 2 (4,5) | 2,36 0,12 |
| ХБП | 45 (14,7) | 6 (13,6) | 0,04 0,85 |

Примечание: ХБП - Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле СКД-ЕРІ, менее 60 мл/мин/1,73 м²

Согласно данным, представленные на рисунке 18 коморбидность недостоверно чаще регистрировалась у мужчин ($\chi^2 = 2,36$, $p = 0,12$). У мужчин коморбидность ассоциируется с 23,5% снижением частоты выполнения ЧКВ ($\chi^2 = 7,54$, $p = 0,006$). Тогда как у женщин такой связи не обнаружено (рисунок 19).

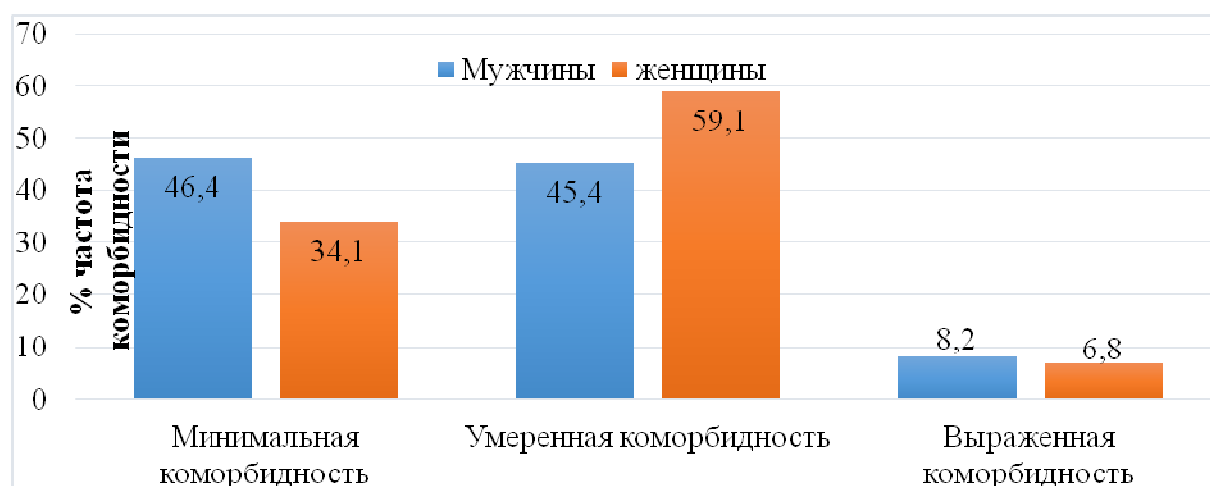


Рисунок 18. Частота коморбидности у пациентов с ИМ моложе 60 лет в зависимости от пола.

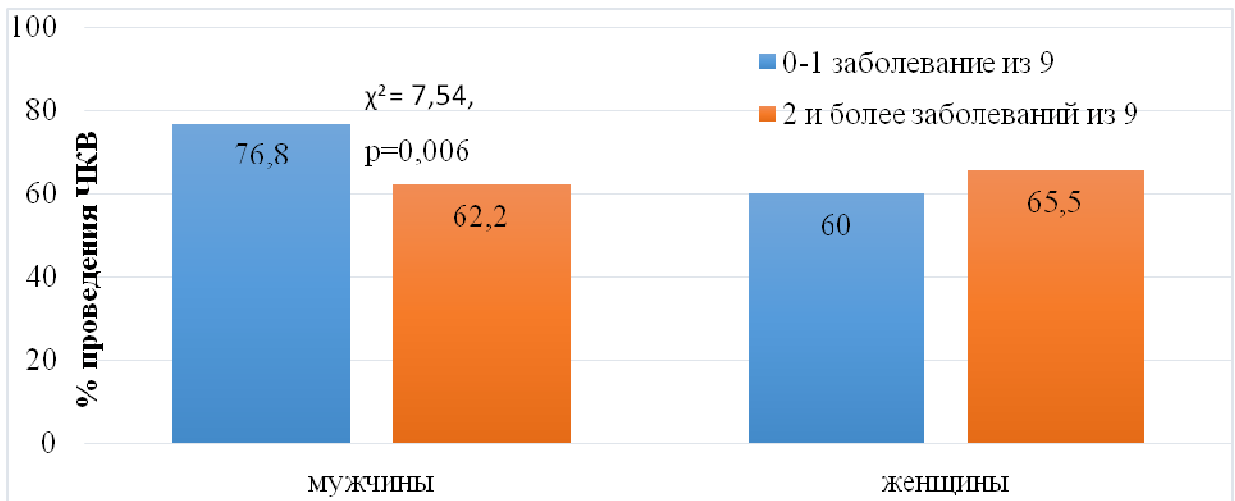


Рисунок 19. Частота проведения ЧКВ у пациентов с ИМ моложе 60 лет в зависимости от пола и наличия коморбидности.

Как госпитальная летальность, так и риск возникновения больших сердечно-сосудистых событий (смерть/ИМ/инсульт) оказались минимальными (до 0,7% и до 8,1%, соответственно) при отсутствии коморбидности и у мужчин, и у женщин, более высокими у коморбидных женщин (3,4% и 12,5%, соответственно) и максимальными у коморбидных мужчин (6,1% и 18,4%, соответственно) (рисунок 20).

Коморбидность более существенно отягощала 2-х летний прогноз у больных, подвергшихся ЧКВ, увеличивая риск развития конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» в 3 раза (16,7% против 5,8%, $\chi^2 = 6,15$, $p = 0,013$). В подгруппе консервативного лечения коморбидность (наличие 2-х и более заболеваний) увеличивала риск конечной точки в 1,7 раза (с 11,4% до 19,0%, $\chi^2 = 0,96$, $p = 0,33$).

ROC-анализ показал удовлетворительное значение площади для шкалы GRACE только в отношении прогнозирования госпитальной (0,78 [0,61-0,94], но не 2-х летней летальности (0,62 [0,49-0,75]. Ещё хуже шкала GRACE прогнозирует наступление 2-х летней конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» – С-статистика 0,59 (0,48-0,70).

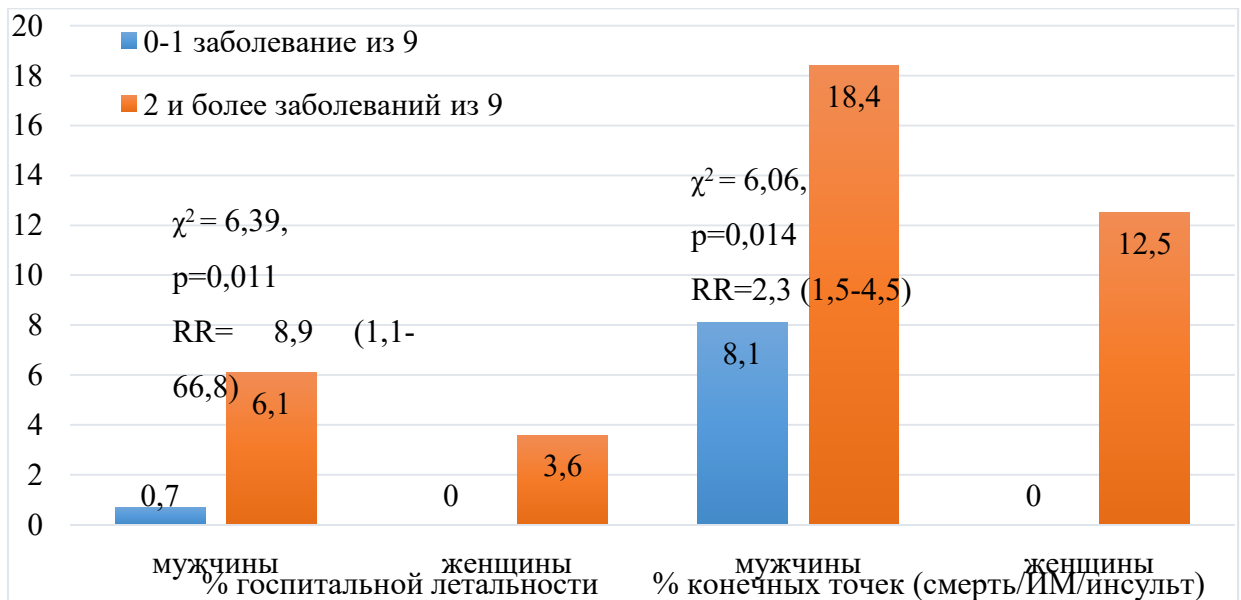


Рисунок 20. Влияние коморбидности и пола на частоты госпитальной летальности и 2-х летних конечных точек.

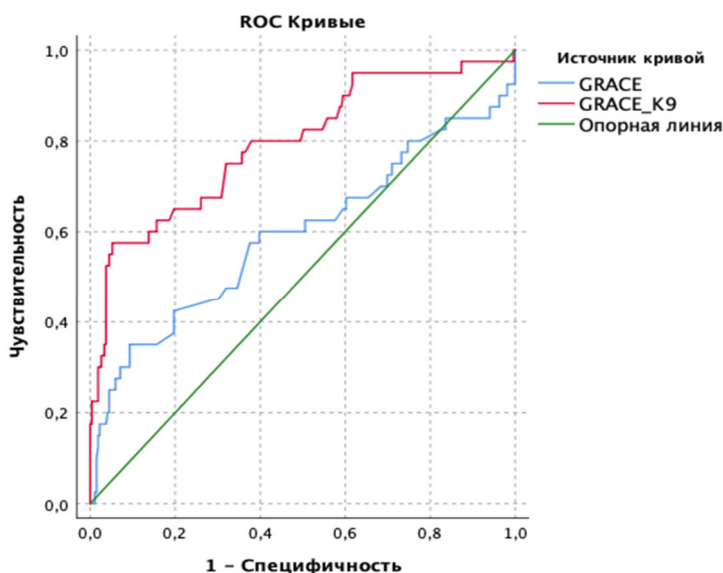
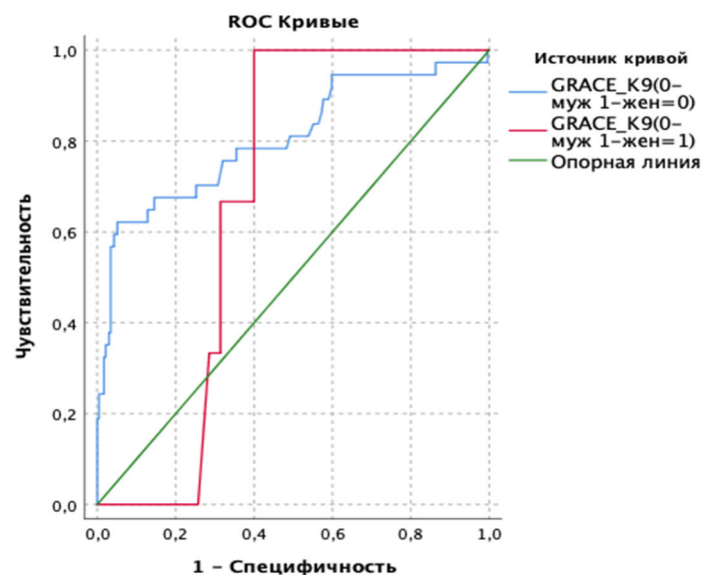


Рисунок 21. ROC-кривые исходной



шкалы GRACE и дополненной данными о коморбидности и при оценке риска 2-х

летних комбинированных конечных точек после ИМ у пациентов моложе 60 лет (1), ROC-кривые шкалы GRACE+K9 у мужчин и женщин.

Таким образом, добавление к шкале GRACE в регрессионном анализе Кокса данных о коморбидности позволяет существенно улучшить прогноз наступления 2-х летней конечной точки, увеличивая значение χ^2 с 64,08 до 79,86, а значение площади под ROC-кривой до 0,79 (0,71-0,88) (рисунок 21). При этом ROC-анализ показал, что модифицированная шкала GRACE значительно лучше прогнозирует наступление конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» у мужчин, чем у женщин: 0,81 (0,72-0,90) против 0,67 (0,51-0,83), соответственно.

Глава 12. Оценка динамики клинико-эпидемиологических и поведенческих факторов риска ишемических и геморрагических событий у пациентов с инфарктом миокарда по данным многолетнего регистра острого коронарного синдрома

Цель - выделить независимые предикторы развития за 18 месяцев наблюдения ишемических и геморрагических событий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), входящих в проспективное регистровое исследование.

Материал и методы. В исследовании выполнено проспективное формирование одноцентровой регистровой базы с последовательным включением 478 пациентов с установленным диагнозом ИМ, поступивших в клинический кардиологический диспансер в период с февраля по сентябрь 2018 года, с возрастом старше 18 лет. Не вошли в работы пациенты с ИМ 4 и 5 типов; пациенты с ранее диагностированной фибрилляцией предсердий; а также больные с ИМ на фоне приема антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе. Общий портрет пациентов представлен в таблице 24. Схожие результаты по распространенности сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, поло-возрастным характеристикам больных ранее уже были представлены в регистре острого коронарного синдрома (ОКС) «РЕКОРД-3» [82]. Немалое внимание в нем также уделено дискриминации пациентов с ИМ в реперфузионных методах лечения.

Таблица 24– Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ИМ

| Характеристики | Значения |
|--|------------|
| Средний возраст: | |
| - всех пациентов, M±SD лет | 64,4 ±9,4 |
| - мужчин, M±SD лет | 61,3±9,4 |
| - женщин, M±SD лет | 71,4±9,4 |
| Пол: | |
| - мужской, n (%) | 327 (68,4) |
| - женский, n (%) | 151 (31,6) |
| Анамнестические показатели до ИМ | |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 416 (87) |
| Курение, n (%) | 234 (53,1) |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 106 (22,1) |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 181 (37,8) |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 185 (38,7) |
| Чрескожное коронарное вмешательство, n (%) | 47 (9,8) |
| Коронарное шунтирование, n (%) | 14 (2,9) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) | 51 (10,8) |
| Заболевания периферических артерий, n (%) | 66 (13,8) |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | 60 (12,5) |
| Любое кровотечение, n (%) | 14 (2,9) |

| | |
|--|------------|
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 83 (17,5) |
| Нарушение толерантности к углеводам, n (%) | 21 (4,4) |
| Ожирение, n (%) | 158 (33) |
| Клинические показатели при ИМ | |
| Тип острого коронарного синдрома при поступлении: | |
| - с подъемом ST, n (%) | 398 (83,4) |
| - без подъема ST, n (%) | 80 (16,6) |
| Класс острой сердечной недостаточности по Killip: | |
| - I, n (%) | 341 (71,3) |
| - II, n (%) | 69(14,4) |
| - III, n (%) | 28(5,8) |
| - IV, n (%) | 40(8,3) |
| Циркулярный ИМ, n (%) | 25 (5,2) |
| Фибрилляция предсердий в дебюте ИМ, n (%) | 52 (10,8) |
| Q-образующий ИМ при выписке, n (%) | 406 (84,9) |
| Догоспитальный тромболизис, n (%) | 126 (26,3) |
| Ангиографические показатели при ИМ | |
| Коронарография в стационаре, n (%) | 436 (91,2) |
| Объем поражения коронарных артерий: | |
| - изолированное поражение, n (%) | 152 (34,8) |
| - множественное поражение, n (%) | 284 (65,2) |
| - поражение ствола левой коронарной артерии >50%, n (%) | 21 (4,8) |
| - окклюзия, n (%) | 6 (1,3) |
| Тактика ведения пациентов: | |
| - первичное чрескожное коронарное вмешательство, n (%) | 310 (71,1) |
| - ангиопластика/стентирование артерии, в том числе отсрочено, n (%) | 389 (89,2) |
| - многососудистое стентирование, n (%) | 46 (11,8) |
| - коронарное шунтирование в срочном порядке, n (%) | 13 (2,8) |
| - неуспешная процедура чрескожного коронарного вмешательства или консервативная тактика, n (%) | 34 (7,7) |
| Тип имплантируемого стента: | |
| - голометаллический (BMS), n (%) | 330 (85,7) |
| - с лекарственным покрытием (DES), n (%) | 55 (14,3) |

При госпитализации пациента в стационар с ИМ, используя он-лайн калькуляторы, определяли расчетные риски ишемических и геморрагических событий по шкалам в баллах: PRECISE-DAPT (<http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>) (высокий риск >25 баллов), GRACE (<https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GRACEScore-ru.htm>) (высокий риск >140), CRUSADE (<https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/crusade-scale.html>) (высокий риск >40).

В последующем на госпитальном этапе ИМ, а также спустя 6, 12 и 18 месяцев верифицировались частоты ишемических (смерти, нефатальные ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), нестабильные стенокардии, повторные реваскуляризации плановые и/или экстренные, а также жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН)) и

геморрагических событий (кровотечений, определенных как «большие» или «малые» согласно шкале TIMI), определялась комбинированная ишемическая конечная точка (ККТ) (сердечно-сосудистая смерть+нефатальные ИМ и ОНМК), производилась оценка объема принимаемой терапии. Медицинская документация (амбулаторные карты и выписные эпикризы), а также телефонные обзвоны пациентов или его родственников легли в основу для сбора информации. Потерянные для контакта случаи - 34 (7,3%) пациента (12 (2,5%) за 6 месяцев; 12 (2,5%) - за 12; 10 (2%) - за 18) привели к их исключению из финального анализа.

Статистический анализ произведен в программе STATISTICA 10.0. Качественные показатели в исследовании представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Гипотезу о характере распределения количественных данных проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При отличном от нормального распределении количественные показатели представлены медианой (Me) и квартилями (25-й и 75-й процентиля) (25; 75), при нормальном - средней арифметической и стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении групп по качественному признаку использован χ^2 Пирсона. По количественному признаку группы сопоставлены с применением U-критерия Манна-Уитни для 2 групп, критерия Краскела-Уоллиса – для 3 и более. Независимые предикторы отдаленных исходов определены методами регрессии Кокса и бинарной логистической регрессии с пошаговым включением-исключением факторов, коррелирующих между собой, сравнительным однофакторным анализом. ROC-анализ позволил выделить пороговые значения для количественных показателей (значимые площади под кривыми считали $>0,7$). Достоверными в исследовании считались различия p при значениях $<0,05$.

Результаты. Согласно результатам госпитальных расчетов, выполненных при ИМ, все пациенты были стратифицированы по уровням рисков. Высокий геморрагический риск по шкале PRECISE-DAPT имели 156 больных (32,6%), высокий госпитальный риск кровотечений по шкале CRUSADE определялся у 171 пациента (37,7%), а высокий ишемический риск по шкале GRACE указан у 318 (66,5%) человек. Часть пациентов с ИМ одновременно могла иметь как высокие риски кровотечений, так и ишемических осложнений, что обосновывает потребность в комплексном применении рискометрических инструментов.

Первично была произведена оценка частоты достижения пациентами конечных точек в постинфарктном периоде, начиная с этапа госпитализации и заканчивая 18 месяцами наблюдения. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Структура событий за период проспективного наблюдения, n %

| Конечная точка | Период | | | | Всего |
|---|-----------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|------------|
| | поступление-выписка (n=478) | выписка-6 месяцев (n=408) | 6-12 месяцев (n=368) | 12-18 месяцев (n=321) | |
| Ишемические события | | | | | |
| Смерть | 70 (14,6) | 28 (6,9) | 35 (9,5) | 20 (6,2) | 153 (32) |
| Повторный ИМ | – | 30 (7,4) | 30 (8,2) | 18 (5,6) | 78 (16,3) |
| ОНМК | 6 (1,3) | 3 (0,7) | 4 (1,1) | 4 (1,2) | 17 (3,6) |
| Нестабильная стенокардия | – | 7 (1,7) | 21 (5,7) | 12 (3,7) | 66 (13,8) |
| Декомпенсация ХСН | – | 8 (2) | 16 (4,3) | 8 (2,5) | 32 (6,7) |
| Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца | 79 (16,5) | 16 (3,9) | 8 (2,2) | 7 (2,2) | 110 (23,0) |
| Повторное ЧКВ (плановое и экстренное) | – | 43 (10,5) | 15 (4,1) | 10 (3,1) | 68 (14,2) |
| Повторное коронарное шунтирование (плановое и экстренное) | – | 7 (1,7) | 2 (0,5) | 2 (0,6) | 11 (2,3) |
| Геморрагические события | | | | | |
| Кровотечения (любые) | 43 (9,0) | 67 (16,4) | 55 (14,9) | 25 (7,8) | 190 (39,7) |
| Желудочно-кишечные кровотечения | 16 (3,3) | 11 (2,7) | 8 (2,2) | 5 (1,6) | 40 (8,4) |
| Постпункционные кровотечения | 13 (2,7) | 4 (1,0) | 3 (0,8) | 1 (0,3) | 21 (4,4) |
| Кровотечения мочевыводящей системы | 2 (0,4) | 9 (2,2) | 11 (3,0) | 5 (1,6) | 27 (5,6) |
| Кровотечения подкожные и в области слизистых оболочек | 0 (0) | 43 (10,5) | 33 (9,0) | 13 (4,0) | 89 (18,6) |
| Субарахноидальные кровотечения | 3 (0,6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 4 (0,8) |
| Кровотечения в полость перикарда | 9 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (1,9) |

В данной таблице не представлена информация о числе случаев рецидивирования ИМ в стационаре, составивших 68 (14,2%), ранней постинфарктной стенокардии – 26 (5,4%), транзиторных ишемических атаках – 3 (0,6%), госпитальной ККТ – 102 (23,3%). За 6 месяцев после выписки с ИМ умерло 6,9% больных, за 12 месяцев этот показатель увеличился на 9,5%, за 18 месяцев прирост смертей составлял уже 6,2% (без нарастающего итога). Резюмируя сказанное выше, к 18 месяцу проспективного наблюдения 32% пациентов с ИМ умерли при этом 17,4% фатальных исходов пришлось на отдаленный от выписки период.

В первые 12 месяцев после перенесенного ИМ регистрировалась максимальное число ишемических исходов: нестабильной стенокардии, повторного ИМ и декомпенсации ХСН. Суммарно повторные ИМ были зафиксированы в исследовании у 16,3% пациентов. Коронарные реваскуляризации повторно были выполнены в 16,5% случаев, превалирующая часть из которых пришлось на первые 12 месяцев от выписки с ИМ. Следует сказать, что доля реваскуляризаций носила плановый характер в виду поэтапной стратегии, избранной мультидисциплинарно.

Существенное число геморрагических осложнений также развилось в течение 12 первых месяцев постинфарктного периода. В стационаре 69,8% возникших кровотечений были «большими». К летальным исходам привели 100% случаев субарахноидальных кровоизлияний, 77,8% – гемотампонад. Гемотрансфузии выполнялись 81,3% пациентам с клиникой желудочно-кишечных кровотечений. В отдаленном аспекте наблюдений регистрировались постпроцедуральные кровотечения места пункции при повторных реваскуляризациях миокарда.

Регистр ОКС города Кемерово 2009-2010 гг. аналогичным образом позиционировал длительное (на протяжении 5 лет) сохранение ишемических рисков при ИМ (26,5% повторных ИМ из которых 18,4% – летальные, 26,7% нестабильных стенокардии), при этом максимальное число повторных ИМ и смертей также отмечались в пределах первого года постинфарктного периода [82, 83]. Суммарные частоты ишемических исходов в данной работе выше в виду увеличения сроков наблюдения. Австрийское исследование ИМ также указало на высокие 10-летние ишемические риски, между тем в силу национальных особенностей профилактики и лечения смертность в исследовании не превышала 6%, а повторные ИМ развивались у 17%. Регистровое наблюдение AMI-QUEBEC продемонстрировало развитие 42% повторных коронарных событий за 10 лет, 19,3% из которых завершилось фатально. Авторы работы указали на протективную роль приема ДАТТ, низких баллов по шкале TIMI, отсутствия постинфарктной сердечной недостаточности и кардиоваскулярных катастроф в анамнезе [84].

На протяжении 18-месячного периода наблюдения после ИМ фиксировалась терапия, принимаемая пациентами (таблица 26).

Таблица 26 - Фармакотерапия за период проспективного наблюдения, n %

| Препараты | Период | | | |
|---|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | поступление-выписка (n=478) | выписка-6 месяцев (n=408) | 6-12 месяцев (n=368) | 12-18 месяцев (n=321) |
| Антитромботические препараты: | | | | |
| -Ацетилсалициловая кислота | 406 (84,9) | 358 (87,7) | 257 (69,8) | 242 (75,4) |
| -Клопидогрел | 178 (37,2) | 165 (40,4) | 131 (35,6) | 43(13,4) |
| -Тикагрелор | 254 (53,1) | 160 (39,2) | 124 (33,7) | 13 (4,0) |
| -Прасугрел | 11 (2,3) | 6 (1,5) | 5 (1,4) | 0 (0) |
| -Двойная антитромбоцитарная терапия | 353 (86,5) | 272 (66,7) | 223 (60,6) | 56 (17,4) |
| -Варфарин | 12 (2,5) | 24 (5,9) | 10 (2,7) | 9 (2,8) |
| -Пероральные антикоагулянты | 29 (6,1) | 20 (4,9) | 21 (5,7) | 17 (5,3) |
| Бета-блокаторы | 398 (83,3) | 310 (75,9) | 304 (82,6) | 252 (78,5) |
| Ингибиторы АПФ | 312 (65,2) | 227 (55,6) | 199 (54,1) | 181(56,4) |
| Сартаны | 53 (11,1) | 57 (14) | 60 (16,3) | 57 (17,8) |
| Статины | 468 (97,9) | 324 (79,4) | 299 (81,3) | 272 (84,7) |
| Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов | 167 (34,9) | 123 (30,1) | 108 (29,3) | 98 (30,5) |
| Антагонисты альдостерона | 419 (87,7) | 108 (26,5) | 94 (25,5) | 74 (23,1) |
| Петлевые диуретики | 212 (44,4) | 84 (20,6) | 58 (15,8) | 48 (15) |
| Амиодарон | 56 (11,7) | 45 (11,0) | 28 (7,6) | 27 (8,4) |
| Сахароснижающие препараты: | | | | |
| -Инсулин | 55 (11,3) | 30 (7,4) | 17 (4,6) | 15 (4,7) |
| -Метформин | 6 (1,3) | 22 (5,4) | 13 (3,5) | 14 (4,4) |
| -Препараты сульфонилмочевины | 46 (9,6) | 31 (7,6) | 22 (6) | 22 (6,9) |
| -Другие группы | 17 (3,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

В госпитальный период тикагрелор имел преимущество при выборе второго препарата в ДАТТ (53,1%). 66,7% продолжали ДАТТ к полугодовому периоду от ИМ, показатель 12 месяца составил 60,6%, на 18 месяце прием антитромбоцитарной терапии (АТТ) уменьшился до 17,4%, основная доля из которых пришлась на больных с повторной реваскуляризацией или новыми ОКС. Пролонгирование ДАТТ за 12 месяцев в виду высокого ишемического риска не представлена у анализируемых больных. Согласно ACS Reflective II Study пролонгирование сроков ДАТТ производится только 36,2% пациентов. Наряду с выявленной в исследовании дезэскалацией ДАТТ с последующим переходом на один дезагрегант, отмечалась тенденция к смене более сильного антиагреганта тикагрелора на клопидогрел (30% из-за кровотечений, 30% – из-за одышки, 40% – из-за недостатка финансов). При этом 50% «больших» геморрагических осложнений ставших причиной прекращения приема ДАТТ на протяжении года после ИМ ошибочно расценивались клинически значимыми, а 35% были отменены по усмотрению самих пациентов. Случаи тройной АТТ составили 8,6% (варфарин 2,5%; пероральные антикоагулянты 6,1%) и

объяснялись развитием при ИМ фибрилляции предсердий de novo. Таким образом, учитывая конечные точки исследования, видна связь отмены АТТ и манифестом ишемических исходов в постинфарктном периоде наблюдения. Несмотря на высокую приверженность к ДАТТ в нашей работе, частота ишемических конечных точек также высока. В Китайском исследовании с регистром ИМ, напротив, продемонстрирован благоприятный эффект высокой приверженности к терапии, в частности к ДАТТ (92,9% пациентов) в виде низкой (6,7%) частоты ишемических осложнений за 12 месяцев. Отдаленные выгоды АТТ при ОКС и учете геморрагических рисков приведены протоколом PEGASUS TIMI 54 [82-84].

Верификация 18-месячных независимых предикторов для ишемических и геморрагических исходов ИМ проводилась путем регрессионного анализа по Коксу с пошаговым включением факторов, различавшихся при однофакторной оценке. Однофакторный анализ произведен после разделения пациентов на группы исходя из наличия (n=146; 35,7%) или отсутствия (n=262; 64,3%) ККТ ишемического генеза; наличия (n=98; 24,1%) или отсутствия (n=310; 75,9%) кровотечений (таблица 27).

Таблица 27 - Факторы, влияющие на риск ишемических событий в течение 18 месяцев после ИМ

| Показатель | Значение | | p |
|---|---|---|---------|
| | группа неблагоприятного ишемического исхода (n=146) | группа благоприятного ишемического исхода (n=262) | |
| Возраст, Ме (25;75) лет | 71 (61; 79) | 60 (54; 66) | <0,001 |
| Пол: | | | |
| - мужской, % | 61 | 77,6 | <0,001 |
| - женский, % | 39 | 22,4 | |
| Фибрилляция предсердий в дебюте ИМ, % | 13 | 6,5 | 0,036 |
| Фибрилляция или трепетание желудочков в дебюте ИМ, % | 8,9 | 3,8 | 0,032 |
| Гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий, % | 23,5 | 12,4 | 0,017 |
| PRECISE-DAPT, Ме (25;75) баллы | 28 (18; 35) | 15 (10; 21) | <0,001 |
| GRACE, Ме (25;75) баллы | 167 (146; 186) | 140 (123; 158) | <0,001 |
| CRUSADE, Ме (25;75) баллы | 40 (28; 49) | 27 (20; 35) | <0,001 |
| Фракция выброса левого желудочка <40%, % | 35,1 | 12,7 | 0,021 |
| Глюкоза, Ме (25;75) ммоль/л | 7 (6;8) | 6 (5;7) | 0,003 |
| Общий холестерин, Ме (25;75) ммоль/л | 4 (4;5) | 5 (4;6) | 0,001 |
| Гемоглобин, Ме (25;75) г/л | 136 (121; 150) | 146 (133; 157) | <0,001 |
| Скорость клубочковой фильтрации, Ме (25;75)мл/мин/1,73 м ² | 69 (65; 74) | 80 (77; 83) | < 0,001 |

| | | | |
|--|------|------|--------|
| Класс острой сердечной недостаточности по Killip: | | | |
| - I, % | 71,9 | 82,5 | 0,042 |
| - II, % | 16,4 | 12,2 | |
| - III, % | 8,2 | 3 | |
| - IV, % | 3,4 | 2,3 | |
| Класс Killip II и выше, % | 28,1 | 17,5 | 0,012 |
| Тип острого коронарного синдрома: | | | |
| - с подъемом ST, % | 19,9 | 12,5 | 0,048 |
| - без подъема ST, % | 80,1 | 87,5 | |
| Неуспешное чрескожное коронарное вмешательство или консервативная тактика, % | 54,5 | 44,5 | 0,018 |
| Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период, % | 15,1 | 3,4 | <0,001 |
| Геморрагические события в госпитальный период, % | 11 | 3,8 | 0,004 |

Ишемические события после ИМ ассоциировались со старшим возрастом пациентов, женским полом, развитием при ИМ фибрилляции или трепетания желудочков, фибрилляции предсердий. Возникновению ККТ ишемического генеза в течение 18 месяцев с ИМ чаще сопутствовали гемодинамически значимые стенозы экстракраниальных артерий, высокая страта риска по всем шкалам, использованным в работе, снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) до показателя фракции выброса (ФВ) ниже 40%. Ишемические исходы характеризовались более высокими уровнями глюкозы при госпитализации с ИМ, тогда как уровни гемоглобина, общего холестерина (ОХС) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), напротив, были ниже. Пациентам с манифестацией ККТ в течение 18 месяцев чаще был присущ ОКС с подъемом сегмента ST, класс острой сердечной недостаточности по Killip II и выше, было зафиксировано больше рецидивов ИМ и кровотечений, при поступлении в стационар было чаще проведено неуспешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или избрано консервативное ведение.

У пациентов с возникшими при постинфарктном наблюдении геморрагическими осложнениями в анамнезе чаще отслеживались диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС) и заболевания периферических артерий (ЗПА), постинфарктный кардиосклероз, расчеты по шкалам относили таких больных в страты высокого риска (таблица 28). Кроме того данная категория пациентов чаще курила, принимала производные сульфонилмочевины и АТТ (клопидогрел или тикагрелор) в комбинации с пероральным антикоагулянтом, чаще такие больные велись консервативно или неуспешно прошли процедуру ЧКВ и имели больше госпитальных рецидивов ИМ и ККТ. Большая значимость

ЗПА и отсутствия ЧКВ при ИМ для прогноза рисков кровотечений ранее уже были установлены в регистре ОКС 2009-2010гг. Присутствие препаратов сульфонилмочевины среди предикторов высокого риска кровотечений объяснялось как непосредственным прогрессированием течения сахарного диабета с развитием нефропатии, а также возможным развитием панцитопении, отмеченной среди побочных эффектов препаратов данной группы.

Таблица 28 - Факторы, влияющие на риск геморрагических событий в течение 18 месяцев после ИМ

| Показатель | Значение | | P |
|---|--|--|--------|
| | группа с геморрагическими событиями (n=98) | группа без геморрагических событий (n=310) | |
| Диагноз ИБС в анамнезе, % | 56,3 | 45,3 | 0,048 |
| Перенесенный ИМ до индексного события, % | 30,3 | 20,6 | 0,047 |
| ЗПА в анамнезе, % | 24,2 | 11 | <0,001 |
| Курение, % | 34,3 | 26,3 | 0,05 |
| PRECISE-DAPT, Ме (25;75) баллы | 22 (13; 34) | 18 (11; 24) | 0,008 |
| GRACE, Ме (25;75) баллы | 153 (136; 180) | 150 (127; 166) | 0,009 |
| CRUSADE, Ме (25;75) баллы | 35 (26; 47) | 29 (21; 40) | 0,001 |
| Неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика, % | 18,4 | 11,7 | 0,007 |
| Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период, % | 13,1 | 5,8 | 0,017 |
| ККТ в госпитальный период ИМ, % | 22,2 | 11,9 | 0,011 |
| Прием клопидогрела или тикагрелора с пероральным антикоагулянтом, % | 11,1 | 5,5 | 0,026 |
| Препараты сульфонилмочевины, % | 16,2 | 7,1 | 0,007 |

Далее был проведен ROC-анализ для верификации пороговых значений количественных факторов, определяющих различные исходы ИМ на протяжении 18 месяцев наблюдения (таблица 29). Необходимо сказать, что в риск ишемических событий после ИМ коррелирует с высокой суммой рассчитанных баллов по шкале PRECISE-DAPT (>24,05 баллов), что говорит о формально высоком риске кровотечений и показаниях для уменьшения сроков ДАТТ, а значит лимитировании эффективной профилактики повторных атеротромботических событий. Полученные данные обосновывают потребность использования и других инструментов риск-стратификации для определении показаний к сокращению сроков ДАТТ при ИМ. Следует обратить внимание, что в настоящей работе высокий риск кровотечений по шкале PRECISE-DAPT был равен 34 и более баллов, а не 25,

как изначально было предложено разработчиками, что могло способствовать дискриминации пациентов с высокими ишемическими рисками после ИМ. Полученный результат является следствием валидации данной шкалы на выборке кузбасских пациентов с ИМ.

Таблица 29 - Пороговые значения для количественных факторов, влияющих на частоту развития ишемических и геморрагических событий в течение 18 месяцев

| Показатель | Значение | AUC | 95% ДИ | P | Se, % | Sp, % |
|---|----------|-------|--------------|--------|-------|-------|
| Ишемические события | | | | | | |
| Возраст, лет | >72 | 0,736 | 0,683-0,788 | <0,001 | 65 | 65,1 |
| PRECISE-DAPT, баллы | >24,05 | 0,590 | 0,523-0,657 | 0,008 | 63,2 | 86,7 |
| GRACE, баллы | >166 | 0,746 | 0,694-0,798 | <0,001 | 54,8 | 86,7 |
| CRUSADE, баллы | >35 | 0,697 | 0,642-0,752 | <0,001 | 62,3 | 73 |
| Глюкоза, ммоль/л | >6 | 0,594 | 0,532-0,656 | 0,003 | 61,7 | 55,5 |
| Гемоглобин, г/л | <142 | 0,637 | 0,582-0,692 | <0,001 | 61,7 | 61,0 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | <63,3 | 0,644 | 0,590-0,698 | <0,001 | 50,1 | 79,4 |
| ОХС, ммоль/л | <5 | 0,600 | 0,543- 0,658 | 0,001 | 56,3 | 59,8 |
| Геморрагические события | | | | | | |
| PRECISE-DAPT, баллы | >33,8 | 0,590 | 0,523-0,657 | 0,008 | 49,2 | 89,1 |
| GRACE, баллы | >163 | 0,587 | 0,521-0,653 | 0,009 | 42,4 | 71,6 |
| CRUSADE, баллы | >33 | 0,606 | 0,54-0,672 | 0,001 | 56,6 | 57,4 |
| Примечания: AUC - интервал площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, Se - чувствительность, Sp - специфичность, ДИ - доверительный интервал. | | | | | | |

На следующем этапе проведен логистический регрессионный анализ для определения наиболее значимых качественных и количественных факторов в развитии ишемических и геморрагических осложнений ИМ за 18 месяцев наблюдения путем расчета отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ) (таб. 30).

Таблица 30 - Однофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ишемических и геморрагических событий в течение 18 месяцев

| Показатель | ОШ | 95% ДИ |
|--|--------|--------------|
| Ишемические события | | |
| Возраст > 72 лет | 12,495 | 7,077-22,061 |
| Женский пол | 2,214 | 1,425-3,442 |
| Фибрилляция предсердий в дебюте ИМ | 2,165 | 1,088-4,310 |
| Фибрилляция или трепетание желудочков в дебюте ИМ | 2,473 | 1,056-5,790 |
| Гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий | 2,160 | 1,140-4,094 |
| PRECISE-DAPT > 24,05 баллов | 12,2 | 7,22-20,52 |
| GRACE > 166 баллов | 7,726 | 4,755-12,552 |
| CRUSADE > 35 баллов | 4,457 | 2,889-6,876 |
| ФВ ЛЖ < 40% | 3,724 | 1,366-10,151 |
| Глюкоза > 6 ммоль/л | 1,902 | 1,231-2,937 |
| ОХС < 5 ммоль/л | 2,116 | 1,364-3,282 |

| | | |
|--|-------|--------------|
| Гемоглобин < 142 г/л | 2,52 | 1,654-3,842 |
| СКФ < 63,3 мл/мин/1,73м ² | 3,463 | 2,226-5,387 |
| Класс острой сердечной недостаточности по Killip II и выше | 1,842 | 1,139-2,980 |
| Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST | 1,728 | 1,000-2,983 |
| Неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика | 2,325 | 1,134-4,765 |
| Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период | 5,007 | 2,239-11,196 |
| Геморрагические события в госпитальный период | 3,114 | 1,374-7,055 |
| Геморрагические события | | |
| Диагноз ИБС в анамнезе | 1,554 | 1,002-2,411 |
| Перенесенный ИМ до индексного события | 1,671 | 1,004-2,781 |
| ЗПА в анамнезе | 2,598 | 1,452-4,647 |
| Курение | 0,617 | 0,391-0,973 |
| PRECISE-DAPT > 33,8 баллов | 3,41 | 1,874- 6,204 |
| GRACE > 163 баллов | 1,859 | 1,163- 2,97 |
| CRUSADE > 33 баллов | 1,660 | 1,053-2,616 |
| Неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика / Unsuccessful PCI procedure or conservative management | 3,322 | 1,609-6,859 |
| Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период | 2,452 | 1,155-5,206 |
| ККТ в госпитальный период ИМ | 1,426 | 0,600-3,389 |
| Прием клопидогрела или тикагрелора с пероральным антикоагулянтом | 2,154 | 0,973-4,771 |
| Препараты сульфонилмочевины | 2,524 | 1,267-5,025 |
| Примечания: ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов. | | |

В заключение были построены прогностические модели независимых предикторов для 18-месячных рисков ишемических и геморрагических исходов ИМ с использованием многофакторного регрессионного анализа по Коксу и пошаговым отбором факторов (таблица 31).

Таблица 31 - Модель прогнозирования рисков развития осложнений в течение 18 месяцев

| Предикторы | B | S.E. | COR; 95% ДИ | P | AOR; 95% ДИ | P |
|---|-------|-------|-------------------------|---------|-------------------------|-------|
| Ишемические события | | | | | | |
| PRECISE-DAPT | 0,017 | 0,004 | 1,108; 1,054-1,164 | < 0,001 | 1,093; 1,027-1,163 | 0,050 |
| GRACE | 0,004 | 0,002 | 1,032; 1,016- 1,048 | < 0,001 | 1,000; 0,982- 1,018 | 0,100 |
| ФВ ЛЖ < 40% | 0,131 | 0,058 | 4,256; 1,510- 12,001 | 0,006 | 4,011; 1,142- 14,083 | 0,030 |
| Геморрагические события | | | | | | |
| PRECISE-DAPT | 0,043 | 0,017 | 1,025; 1,009- 1,041 | 0,002 | 1,021; 1,005- 1,038 | 0,011 |
| ЗПА в анамнезе | 0,173 | 0,076 | 2,459; 1,365- 4,428 | 0,003 | 2,360; 1,273- 4,380 | 0,006 |
| Препараты сульфонилмочевины | 0,188 | 0,096 | 2,523; 1,266- 5,028 | 0,009 | 2,329; 1,126- 4,816 | 0,023 |
| Неуспешная ЧКВ или консервативная тактика | 0,286 | 0,106 | 3,792; 1,799- 7,996 | < 0,001 | 2,689; 0,388- 18,616 | 0,316 |
| Примечания: AOR - скорректированный относительный риск, B - коэффициент регрессии, COR - нескорректированный относительный риск, S.E. - стандартная ошибка. | | | | | | |

Таким образом, расчетные баллы шкал PRECISE-DAPT и GRACE, снижение значений ФВ ЛЖ ниже 40% при госпитализации с ИМ являются независимыми предикторами возникновения ишемических событий на протяжении последующих 18 месяцев. Тогда как набранная сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT > 33,8, наличие ЗПА в анамнезе, прием препаратов сульфонилмочевины, отсутствие эндоваскулярной реваскуляризации на госпитальном этапе ИМ или консервативное ведение пациентов выступают предикторами, определяющими риски 18-месячных геморрагических осложнений постинфарктного периода.

Глава 13. Определение патогенетических аспектов формирования неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Цель — оценка частоты, выраженности острого повреждения почек (ОПП), его возможностей в реклассификации риска ранней смерти и связи с госпитальной летальностью у пациентов с ТЭЛА в российской популяции.

Введение в практику эффективных диагностических и лечебных подходов, изложенных в современных клинических рекомендациях, позволило улучшить исходы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), между тем смертность при этом состоянии остается одной из самых высоких [85]. Острое повреждение почек (ОПП) нередко осложняет течение urgentных кардиоваскулярных заболеваний, оказывая неблагоприятное влияние на прогноз за счет повышения риска развития ишемических, тромботических осложнений, кровотечений, возникновения и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), увеличения летальности и смертности [86, 87]. Частота, тяжесть ОПП, его влияние на исходы при ТЭЛА изучены недостаточно, опубликованные данные представлены небольшим числом работ, где для диагностики редко используются современные критерии, изложенные в рекомендациях KDIGO (2012г) [88]. Основная часть исследований посвящена изучению частоты и прогностического влияния почечной дисфункции (ПД), которая определяется как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² [89]. У пациентов с ТЭЛА нередко наблюдается повышение центрального венозного давления, макро- и/или микроциркуляторная гипоперфузия почек, что позволяет ожидать высокую частоту ОПП, кроме того ТЭЛА является основанием к назначению

антикоагулянтов, использование и дозирование которых зависит от состояния почечной функции, в этой связи диагностика ОПП имеет важное значение, но не всегда осуществляется на практике. Многоцентровые регистрационные эпидемиологические программы позволяют объективно оценить распространенность заболеваний и их осложнений. На сегодняшний день данные по оценке ОПП при ТЭЛА представлены только в отношении популяции западной Европы в регистре RIETE [88]. Получение результатов многоцентрового проспективного исследования СИРЕНА дает возможность для такого анализа у российских пациентов.

Материал и методы Исследование является ретроспективным и базируется на материале, полученном в ходе Российского многоцентрового наблюдательного проспективного регистра СИРЕНА, обоснование и методология которого подробно описаны ранее [90]. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами, а все больные подписали информированное согласие на участие в нем. У каждого включенного анализировались: анамнез, факторы риска венозных тромбозов, симптомы, результаты методов исследования, терапия до и во время стационарного лечения, развившийся исход госпитализации и ее длительность. В ряде предшествующих публикаций, касающихся регистрационной программы СИРЕНА, описывались только пациенты с прижизненной диагностикой ТЭЛА [91]. В представленной работе в анализ добавлены обследуемые с посмертным подтверждением диагноза. В регистрационных картах больных не была предусмотрена фиксация данных о диурезе, а креатинин сыворотки крови (сКр) учитывался только один раз. Отсутствие этого параметра в базе данных являлось критерием исключения из исследования. Диагностику ОПП осуществляли путем оценки имеющегося сКр относительно его базального значения, рассчитанного по формуле MDRD и соответствующего СКФ $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, что допускается действующими клиническими рекомендациями KDIGO (2012г) [92]. У всех обследуемых ретроспективно выполнена оценка риска ранней смерти. В случае персистирующей гипотензии и/или обструктивного шока — регистрировали высокий риск, в остальных случаях проводили расчет индекса тяжести ТЭЛА (PESI) и его упрощенного варианта (sPESI) с целью выявления среднего или низкого риска. Статистический анализ материала выполнен с использованием программных комплексов STATISTICA_6.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc_11.6 (MedCalc Software bvba). С целью оценки связи между несколькими переменными и летальностью применяли регрессионный анализ Кокса. Для получения численного значения точности диагностического теста использовали ROC-анализ. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась при $p > 0,05$.

Результаты. Из 660 обследуемых с ТЭЛА, первоначально включенных в регистрационную программу СИРЕНА, 56 (8%) были исключены из-за отсутствия в базе данных значения сКр. Исследуемая когорта составила 604 пациента, в т.ч. мужчин — 293 (49%), женщин — 311 (51%). Средний возраст в анализируемой группе был 64 ± 15 лет. У 555 (92%) обследуемых диагноз ТЭЛА был установлен при жизни, у 49 (8%) — посмертно. ОПП по базальному креатинину диагностировано у 223 (37%) пациентов, при этом первая стадия тяжести обнаружена у 146 (65%), вторая — у 55 (25%), третья — у 22 (10%) больных. ХБП в анамнезе зафиксирована у 61 (10%) обследуемого, при этом СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 320 (53%) пациентов. Обследуемые с ОПП были старше, среди них преобладали женщины, у них чаще имела место иммобилизация в предшествующие 12 мес. и наблюдались сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистые: инсульт в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, ХСН, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ХБП, рак (для всех параметров $p < 0,05$). У обследуемых с ОПП реже встречались симптомы, заставляющие подозревать ТЭЛА (одышка, кровохарканье, кашель, боль в грудной клетке), при этом объективные признаки в виде увеличения шейных вен, более низких цифр систолического и диастолического артериального давления, сатурации и более высокой частоты дыхания — наблюдались чаще ($p < 0,05$). Эхокардиографическое исследование продемонстрировало у пациентов с острой ПД более низкую фракцию выброса левого желудочка (56 % (49-62) против 59 % (53-63); $p = 0,001$) и более высокое систолическое давление в легочной артерии (53 мм рт ст (40-67) против 48 (38-62) мм рт ст; $p = 0,02$). Проведение стратификации риска позволило выявить у 71 (12%) пациента высокую вероятность неблагоприятного исхода, у остальных 533 (88%) — невысокую. Дополнительно выполнен расчет индекса тяжести ТЭЛА, что позволило разделить ее на страты промежуточного и низкого риска: в первую вошли 364 (61%) пациента, во вторую — 164 (27%). Последующий анализ показал более высокий уровень PESI при наличии ОПП, чем при его отсутствии (97 баллов (81-114) против 84 (68-104) баллов; $p < 0,0001$). За время госпитализации умерло 107 (18%) пациентов. ОПП в группах с прижизненной и посмертной диагностикой ТЭЛА выявлялось со сходной частотой (37 (64%) и 30 (61%); $p = 0,75$). Обследуемые с ОПП умирали чаще (67 (30%) и 40 (10%); $p < 0,0001$), а число тех, кто умер, постепенно возрастало по мере увеличения его тяжести. Развитие ОПП прогнозировало госпитальную смерть с чувствительностью 63% и специфичностью 69% (AUC=0,66; $p < 0,001$), ХБП — с чувствительностью 17% и специфичностью 91% (AUC=0,54; $p = 0,03$). Для изучения связи острой дисфункции почек с госпитальной летальностью в сравнении с известными маркерами неблагоприятного прогноза, оценка

которых при ТЭЛА обязательна [93], выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Он продемонстрировал, что ОПП по базальному креатинину является предиктором смерти в стационаре (отношение шансов (ОШ) 3,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,37-5,66; $p < 0,0001$), независимо от наличия повышенного уровня тропонина (ОШ 1,31; 95% ДИ: 0,80-2,14; $p=0,28$) и дисфункции правого желудочка (ОШ 1,23; 95% ДИ: 0,74-2,04; $p=0,42$). Для оценки возможностей ОПП в реклассификации существующей системы стратификации риска неблагоприятного исхода обследуемых разделили на 6 групп: в первую группу вошли пациенты со sPESI 0 баллов без ОПП; во вторую — со sPESI 0 баллов и с развившимся ОПП; в третью — со sPESI ≥ 1 балла без острого ухудшения функции почек; в четвертую — со sPESI ≥ 1 балла и ОПП; соответственно, в пятую и шестую вошли пациенты высокого риска без и с наличием указанного осложнения. Последующий анализ продемонстрировал, что наличие ОПП вело к дву- и трехкратному увеличению летальности, причем в случае низкого риска это влияние носило характер тенденции, а при промежуточном и высоком риске — было достоверным (рис. 22).

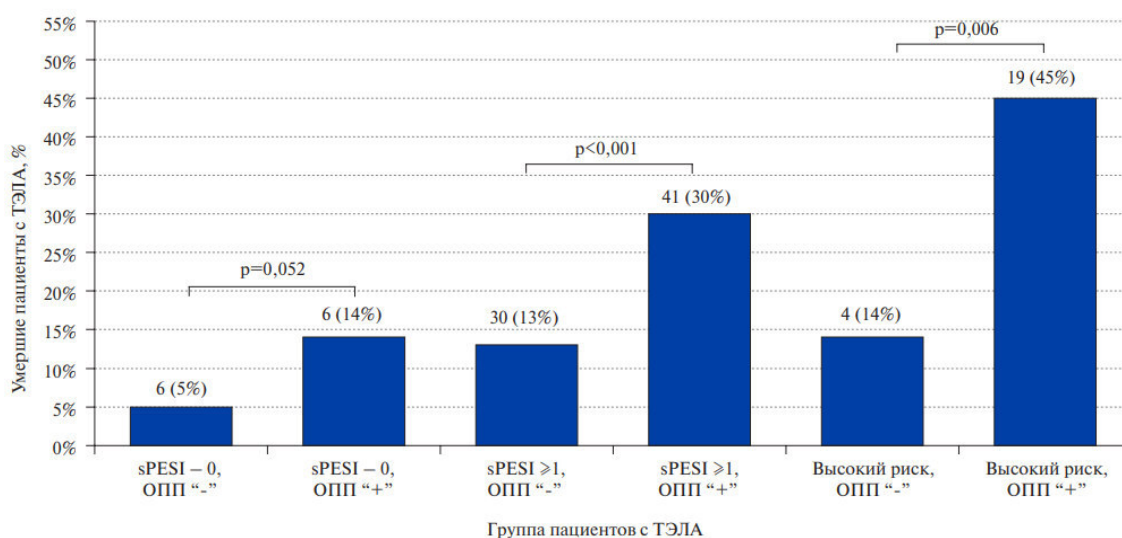


Рисунок 22 – Летальность пациентов с ТЭЛА в группах низкого, промежуточного и высокого риска неблагоприятного исхода в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину. Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

Обсуждение. На данный момент опубликовано порядка 20 работ, в которых изучалось нарушение функции почек и его влияние на прогноз при ТЭЛА [94, 95]. Чаще всего авторы анализировали ПД, что объясняется простотой оценки и возможностью применения в ситуации, когда дефицит данных не позволяет дифференцировать ОПП и ХБП. По итогу одного из самых крупных на сегодняшний момент обзоров литературы частота ПД при ТЭЛА варьирует от 12 до 72% [96]. В регистре СИРЕНА СКФ 7 тыс.

пациентов, частота осложнения, оцениваемого по наличию кода МКБ-9 — N17 (острая почечная недостаточность), составила — 4,9 %. В проспективном исследовании, проведенном в клинике Страсбургского университета (~700 обследуемых), частота ОПП, диагностированного как повышение уровня сКр на 25% от исходного, составила — 18,8%. Только в двух работах для верификации ОПП применялись современные критерии, изложенные в рекомендациях KDIGO (2012г): в первой из них — регистре RIETTE частота осложнения составила 29,5%, при этом оценивался креатинин при поступлении относительно его базального (расчетного) значения [88]; во второй — исследовании Филимоновой В.В. и др. (2021) острая дисфункция почек выявлена у 34% пациентов путем изучения сКр в динамике во время госпитализации [97]. До настоящего момента в мире существовал только один Западноевропейский многоцентровый регистр ТЭЛА — RIETTE, по итогам которого анализировалось ОПП, диагностированное на основании критериев KDIGO (2012г) [88]. В связи с завершением эпидемиологического исследования СИРЕНА удалось оценить частоту ОПП у пациентов российской популяции, которая оказалась несколько больше (37% vs 29,5%), что обусловлено разными критериями включения и исключения. Развитие острой дисфункции почек при ТЭЛА обусловлено различными механизмами. Внезапное увеличение давления в малом круге кровообращения может вести к острой перегрузке правого желудочка, развитию трикуспидальной регургитации и повышению центрального венозного давления, что, ведет к почечной гиперемии, увеличению интерстициального давления и отеку интерстиция почек. В настоящее время установлено, что ПД при ТЭЛА ассоциирована с увеличением смертности, что подтверждено почти в двух десятках исследований и трех метаанализах [94, 95]. Воздействие ОПП на неблагоприятные исходы при ТЭЛА изучено в меньшей степени. На данный момент обнаружена связь острой дисфункции почек с увеличением госпитальной летальности и/или 30-дневной смертности. Что касается долгосрочного прогноза, то в единственном ретроспективном популяционном исследовании показано отсутствие связи ОПП с трехлетней выживаемостью [97]. По итогам метаанализа Xing X, et al. (2020), основанного на изучении 17 публикаций, ОПП было ассоциировано с двукратным увеличением долгосрочной смертности после ТЭЛА, при этом связи ХБП с неблагоприятным исходом не установлено [95]. Близкие данные получены в метаанализе, выполненном Wang D, et al. (2020) (13 исследований, 35662 пациента), где обнаружено, что госпитальная летальность/30 дневная смертность оказались наибольшими при наличии острой дисфункции почек и тяжелой ПД (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), роль же СКФ <60 мл/мин/1,73 м² была в 1,5-2 раза менее значима [94]. По итогам регистра СИРЕНА установлено, что ОПП прогнозировало смерть в стационаре у пациентов с ТЭЛА

русской популяции, однако неблагоприятное влияние ХБП, имевшей место в анамнезе у 10% обследованных оказалось хуже. Согласно полученных нами данных частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ТЭЛА, при этом наличие осложнения реклассифицирует пациента в более высокую категорию риска смерти. Эти результаты демонстрируют важное значение ОПП как маркера тяжести состояния/летального исхода ТЭЛА, между тем, в действующих клинических рекомендациях состояние функции почек не учитывается в оценке риска ранней смерти [93], что указывает на необходимость пересмотра имеющегося подхода.

Заключение. Более трети (37%) пациентов с ТЭЛА русской популяции имеют ОПП, диагностированное по базальному креатинину. У 2/3 обследованных наблюдается первая стадия ОПП. Частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ТЭЛА. Наличие ОПП реклассифицирует пациентов в более высокую категорию риска смерти и связано со значительным увеличением госпитальной летальности [98].

Глава 14. Анализ генетических маркеров, ассоциированных с органичными поражениями при артериальной гипертензии, такими как гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз брахиоцефальных артерий, вкуне с расовой принадлежностью позволяет сформировать индивидуальную стратегию антигипертензивной терапии для своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Цель – определить прогностическую роль полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии в эффективности антигипертензивной терапии у населения Горной Шории с учетом этнического фактора.

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [99]. Основной задачей в лечении пациентов с АГ, помимо достижения целевого уровня артериального давления (АД), считается предупреждение развития органичных поражений в первую очередь, сердца и сосудов. Основным признаком ремоделирования сосудов при повышенном АД является гипертрофия сосудистой стенки, которую диагностируют при ультразвуковом исследовании каротидных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Такое проявление субклинического атеросклероза при АГ является независимым

маркером развития осложнений при ССЗ. Многие эпидемиологические исследования доказывают корреляцию между значениями ТКИМ и риском развития новых случаев инсульта, инфаркта, внезапной смерти [100]. На самых ранних ступенях кардиоваскулярного континуума развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся независимым предиктором неблагоприятных исходов в различных группах населения [101]. Минимальное отклонение величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), даже в пределах нормальных значений, ассоциировано с негативным сценарием кардиоваскулярных событий. Несмотря на то, что в арсенале врача огромный выбор антигипертензивных средств, процент пациентов с неуправляемым АД и поражением органов-мишеней с каждым годом увеличивается. В настоящее время уже не вызывает сомнений роль не только демографических (возраст, пол, расовая принадлежность и конституциональные особенности), нейроэндокринных (активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической системы, инсулинорезистентность), но и генетических факторов в развитии и прогрессировании АГ, ГЛЖ, увеличения ТКИМ [102]. В связи с этим в настоящее время широко развиваются фармакогенетические аспекты самой АГ и протекции её органных поражений.

Материал и методы. Материалом для исследования послужила популяция коренных (шорцев) и некоренных жителей Горной Шории. Программа обследования одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Первый этап исследования, который был проведен в 2013-2017 годах, заключался в осмотре сплошным методом населения 18 лет и старше. В исследование было включено 901 человек коренной национальности и 508 человек некоренной национальности. АД измеряли автоматическим прибором OMRON (Япония) после 10-минутного отдыха в положении сидя на правой руке не менее трех раз. Минимальное значение АД принималось за его уровень. Установлены частоты генотипов генов-кандидатов АГ, кодирующих прессорные системы регуляции АД (*ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *eNOS* (VNTR 4b/4a)).

Критерии включения во второй этап исследования: наличие подтвержденной АГ, отсутствие предшествующей регулярной антигипертензивной терапии, наличие подписанного информированного согласие на участие в исследовании. С учётом критериев включения в проспективном этапе исследовании приняли участие 525 больных с АГ (317 шорцев, 208 некоренных представителей). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010 г.) кардиологом назначалась антигипертензивная терапия. Использовались следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента –

эналаприл 10-20 мг; антагонисты рецепторов ангиотензина-II – лозап 50-100 мг; БКК – амлодипин 5-10 мг; диуретики – индапамид-ретард 1,5 мг.

Контроль и коррекцию цифр АД проводили ежегодно, динамику ГЛЖ и ТКИМ оценивали через пять лет с момента включения в проспективный этап исследования. Увеличение ИММЛЖ при проведении повторной эхокардиографии расценивали как прогрессирование ГЛЖ. Регресс ГЛЖ у конкретного больного под влиянием гипотензивной терапии оценивали при уменьшении ИММЛЖ не менее чем на 10% по сравнению с исходными значениями. При повторном ультразвуковом исследовании сонных артерий увеличение ТКИМ на 0,1 мм и рост атеросклеротической бляшки (АСБ) на 5% и более расценивались как отрицательная динамика.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 10.0». Для оценки отношения шансов (ОШ) применялась многофакторная модель бинарной логистической регрессии. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты. В коренной малочисленной популяции Горной Шории прогрессирование ГЛЖ при повышенном АД определяли некоторые клинические факторы. Особенности самой АГ – её степень и длительность заболевания не показали ассоциативной связи с увеличением ИММЛЖ: [ОШ=1,12; 95% ДИ 0,60-2,07] и [ОШ=0,78; 95% ДИ 0,45-1,33]. Не достижение целевого уровня АД связано с риском утяжеления органного поражения сердца [ОШ=2,11; 95% ДИ 1,25-3,56]. ГЛЖ имела место у 44,6% лиц при эффективном лечении АГ и у 61,5% при неэффективном лечении указанного заболевания ($p=0,009$). Регрессионным анализом были установлены предикторы отрицательной динамики ГЛЖ: низкий уровень ХС-ЛВП [ОШ=2,05; 95% ДИ 1,08-3,89], нарушение углеводного обмена [ОШ=2,83; 95% ДИ 1,67-4,80], ожирение [ОШ=3,61; 95% ДИ 2,09-6,24], абдоминальное ожирение [ОШ=4,11; 95% ДИ 2,36-7,14].

У коренного населения Горной Шории полиморфизм генов-кандидатов, связанных с системой РААС (*ACE* и *AGTRI*) и функцией эндотелия (*eNOS*) ассоциировался с увеличением ИММЛЖ (рис. 23) [103].

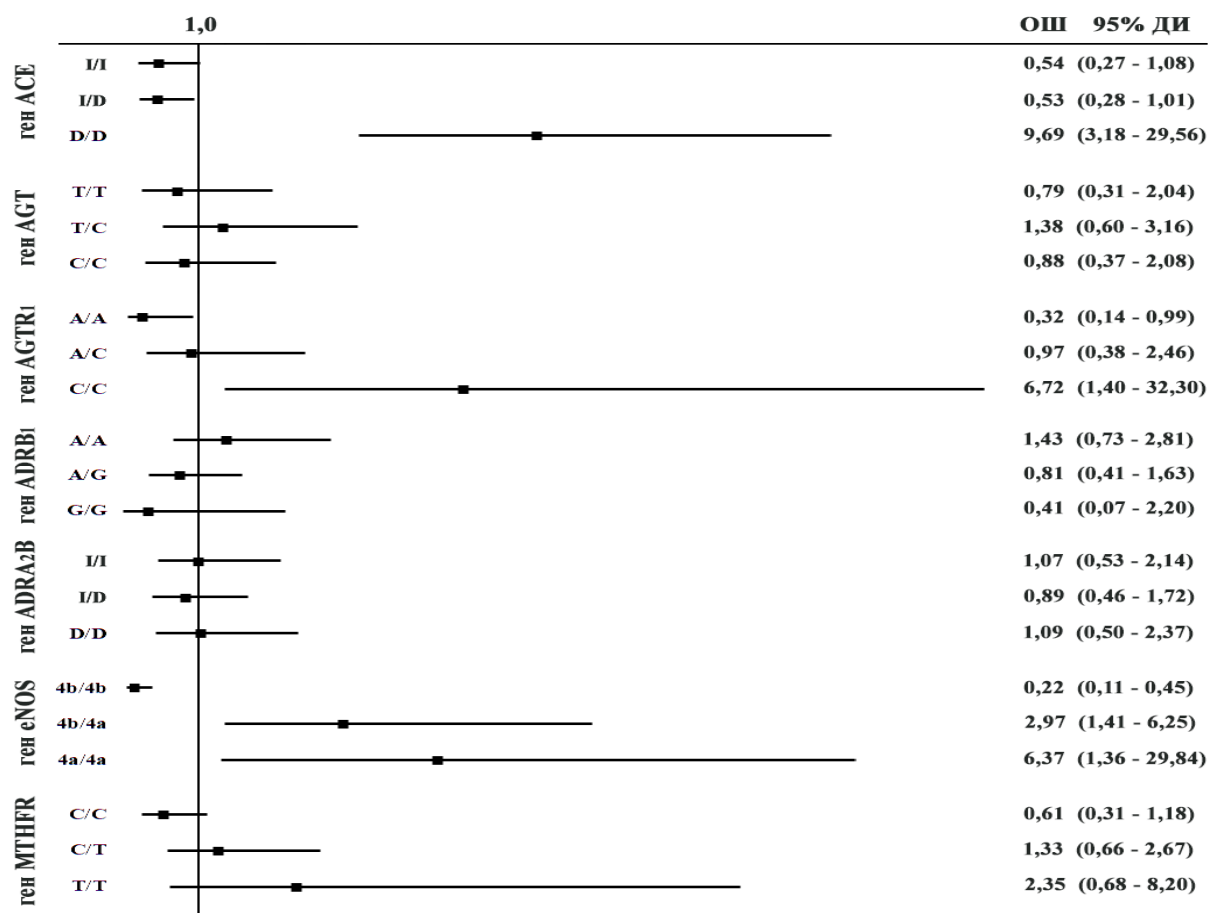


Рисунок 23. Ассоциативные связи генов-кандидатов артериальной гипертензии с прогрессированием гипертрофии миокарда левого желудочка

В когорте шорцев динамическая оценка цифр систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на фоне разных антигипертензивных комбинаций продемонстрировала отсутствие преимуществ одних групп гипотензивных препаратов над другими. Обе комбинации: блокаторы РААС/антагонисты кальция (АК) и блокаторы РААС/диуретики обеспечивали статистически значимое снижение как САД со $155,0 \pm 19,3$ мм рт.ст. до $143,1 \pm 18,6$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) и со $154,4 \pm 19,3$ мм рт.ст. до $140,9 \pm 17,3$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), так и ДАД – с $92,0 \pm 13,4$ мм рт.ст. до $84,6 \pm 10,0$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) и с $92,0 \pm 10,9$ мм рт.ст. до $84,7 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), соответственно. При этом использование первой комбинации не приводило к положительной динамике ИММЛЖ при 5-летнем наблюдении ($108,5 \pm 33,8$ г/м² при первичной обследовании, $110,0 \pm 35,4$ г/м² при повторном, $p=0,786$), в то время как прием второй комбинации вызывал снижение указанного показателя со $106,1 \pm 26,6$ г/м² до $102,1 \pm 25,8$ г/м² ($p=0,005$). Регресс ГЛЖ отмечен у 24,8% больных с повышенным АД, принимавших блокаторы РААС/АК и у 35,7% пациентов с АГ, принимавших блокаторы РААС/диуретики ($p=0,019$). Кроме этого логистический регрессионный анализ доказал преимущества комбинации, включающей индапамид-ретард, в отношении снижения ИММЛЖ [ОШ=2,65; 95% ДИ (1,59-4,41)] [104].

При проспективном наблюдении за пациентами АГ коренной национальности выявлена отрицательная динамика со стороны ТКИМ у 31,1% лиц, при этом более чем у половины обследованных (в 59,0% случаев) отмечался негативный сдвиг со стороны АСБ. Половых различий в росте ТКИМ не выявлено (у 32,1% женщин и 29,0% мужчин, $p=0,548$). Существенную роль в частоте неблагоприятной динамики ТКИМ играл возрастной фактор: в младшей группе увеличение ТКИМ встречалось в 13,2%, в старшей – в 35,2% случаев ($p=0,011$). АГ определяла больший процент неблагоприятного прогноза со стороны каротидных артерий при её 3 степени (44,6% против 28,4%, $p=0,016$), длительности 10 лет и более (36,6% против 23,4%, $p=0,012$) и не достижении целевого уровня АД на фоне лечения (36,3% против 25,2%, $p=0,029$) [105].

Отрицательная динамика со стороны ТКИМ, в том числе, может определяться наследственной предрасположенностью. Ассоциативные связи генов-кандидатов АГ с увеличением ТКИМ и ростом АСБ представлены в (табл. 32).

Таблица 32 – Ассоциации генов-кандидатов АГ с увеличением ТКИМ и ростом атеросклеротической бляшки

| Генотипы | Увеличение ТКИМ | | | Рост АСБ | | |
|--------------------------------|-----------------|------------|--------|----------|------------|--------|
| | ОШ | 95 % ДИ | p | ОШ | 95 % ДИ | p |
| Ген <i>ACE</i> , rs4340 | | | | | | |
| I/I | 0,22 | 0,11-0,43 | 0,0001 | 0,23 | 0,09-0,53 | 0,0003 |
| I/D | 1,31 | 0,77-2,23 | 0,316 | 0,67 | 0,36-1,26 | 0,218 |
| D/D | 4,58 | 2,27-9,24 | 0,0001 | 8,29 | 3,99-17,19 | 0,0001 |
| Ген <i>AGT</i> , rs699 | | | | | | |
| T/T | 0,72 | 0,31-1,71 | 0,459 | 1,31 | 0,50-3,42 | 0,585 |
| T/C | 1,14 | 0,58-2,23 | 0,710 | 0,50 | 0,21-1,19 | 0,111 |
| C/C | 1,09 | 0,54-2,22 | 0,808 | 1,68 | 0,72-3,89 | 0,225 |
| Ген <i>AGTR1</i> , rs5186 | | | | | | |
| A/A | 0,63 | 0,32-1,24 | 0,178 | 0,62 | 0,27-1,41 | 0,251 |
| A/C | 0,68 | 0,31-1,48 | 0,328 | 0,37 | 0,12-1,15 | 0,077 |
| C/C | 5,11 | 1,81-14,42 | 0,001 | 7,04 | 2,52-19,68 | 0,0001 |
| Ген <i>ADRB1</i> , rs1801252 | | | | | | |
| A/A | 0,84 | 0,48-1,47 | 0,530 | 0,93 | 0,48-1,80 | 0,831 |
| A/G | 1,25 | 0,70-2,23 | 0,446 | 0,96 | 0,48-1,91 | 0,909 |
| G/G | 0,83 | 0,21-3,30 | 0,789 | 1,71 | 0,43-6,90 | 0,443 |
| Ген <i>ADRA2B</i> , rs28365031 | | | | | | |
| I/I | 0,70 | 0,39-1,27 | 0,241 | 0,69 | 0,34-1,41 | 0,310 |
| I/D | 1,36 | 0,78-2,35 | 0,275 | 1,23 | 0,64-2,35 | 0,531 |
| D/D | 1,01 | 0,52-1,96 | 0,969 | 1,18 | 0,55-2,53 | 0,676 |
| Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133 | | | | | | |
| C/C | 0,45 | 0,26-0,78 | 0,004 | 0,58 | 0,31-1,07 | 0,080 |
| C/T | 1,93 | 1,07-3,46 | 0,027 | 1,10 | 0,56-2,18 | 0,776 |
| T/T | 1,92 | 0,77-4,82 | 0,159 | 3,25 | 1,27-8,34 | 0,010 |
| Ген <i>NOS3</i> , VNTR, 4b/4a | | | | | | |
| 4b/4b | 0,73 | 0,41-1,30 | 0,288 | 0,66 | 0,34-1,29 | 0,222 |
| 4b/4a | 1,61 | 0,88-2,96 | 0,119 | 1,92 | 0,97-3,82 | 0,059 |
| 4a/4a | 0,58 | 0,16-2,17 | 0,414 | 0,32 | 0,04-2,53 | 0,228 |

Примечания: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Выводы. Накопленные на сегодняшний день данные, свидетельствуют о значительном вкладе поражений органов-мишеней в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Полученные результаты еще раз доказывают перспективность применения генетических подходов для ранней диагностики ГЛЖ и увеличения ТКИМ. Выявление поражений основных органов-мишеней при повышенном АД является важным аспектом, диктующим тактику выбора эффективных антигипертензивных препаратов, которые наряду с оптимальным гемодинамическим действием должны обладать выраженными органопротективными свойствами. Возможность обратного развития данного органного поражения ведет к определению новых подходов к подбору рациональной терапии АГ, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска и улучшению.

Глава 15. Определение вероятности ассоциаций отдельных полиморфных вариантов генов фиброгенеза с течением и прогрессированием артериальной гипертензии и метаболического синдрома

Цель - определение ассоциативных связей между вариабельностью генов *LIG1*, *IGFBP6*, *ADAMDECI*, *MMP9* и сайта *LOC101927143* и показателями ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме.

Помимо кардиомиоциториентированного представления о сердечной недостаточности, в настоящее время принято считать, что изменения в экстрацеллюлярном матриксе и коронарной микроциркуляции также играют важную роль в развитии патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза, которое патофизиологически определяет механизм развития СН [106]. При этом отсутствуют данные о генетической основе формирования приобретенной СН, но имеются представления о роли генетических факторов для многих семейных кардиомиопатий, наследование которых соответствует менделевскому [107]. Таким образом, понимание не только молекулярных, но и генетических механизмов формирования фиброза миокарда позволит разработать новую стратегию ведения пациентов с кардиофиброзом. Данных о вкладе конкретного генетического полиморфного варианта в риск развития фиброза миокарда у пациентов с ожирением, в литературе крайне мало. Для поиска ассоциаций генов с показателями ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме

сформирована группа пациентов (n=170, 42 женщины и 128 мужчин), имеющие висцеральный тип ожирения в сочетании с двумя или более патологическими состояниями: повышенный уровень глюкозы в крови, повышенный уровень холестерина в крови, гипертония; Контрольная – условно-здоровые добровольцы (n=300, 190 женщин и 110 мужчин), данные группы были сопоставимы по полу и возрасту. Характеристика пациентов представлена в таблице 33.

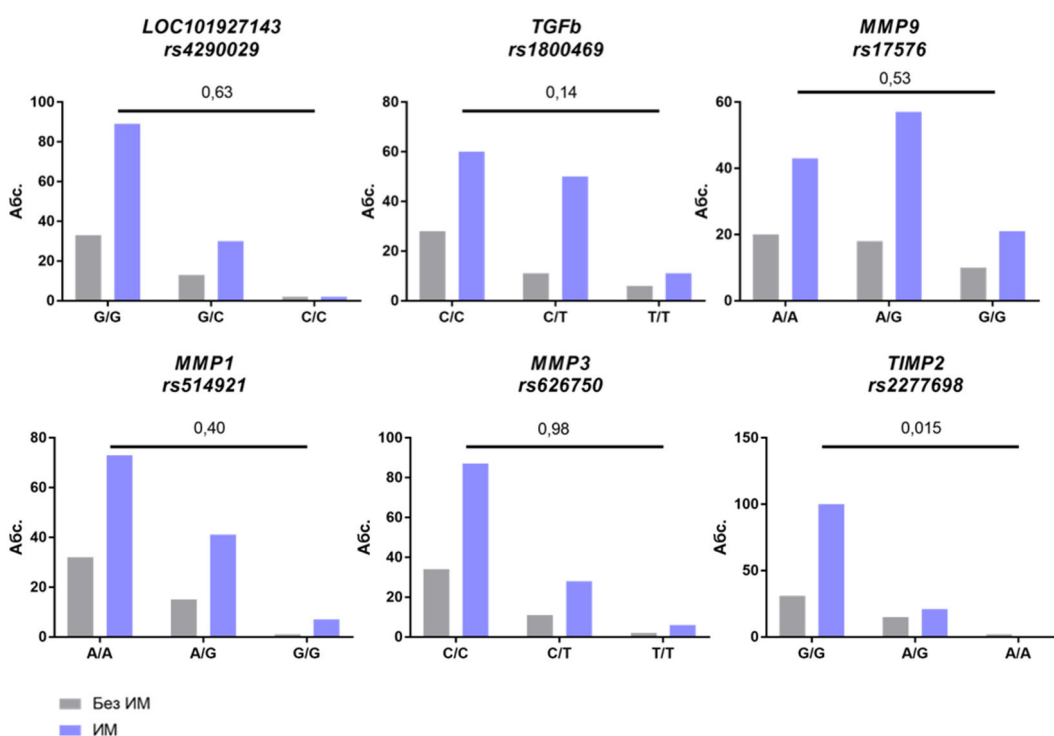
Таблица 33. Клиническая характеристика пациентов

| | Характеристики | Общая выборка (n = 170) | |
|----|--------------------------------------|----------------------------|-------------|
| 1 | Мужчины, n (%) | 128 (75,2) | |
| | Женщины, n (%) | 41 (24,11) | |
| 2 | Возраст, лет, Me (25Q;75Q) | 59 (55-65) | |
| 3 | Стенокардия, n (%) | ФК I | 13 (7,64) |
| | | ФК II | 65 (38,2) |
| | | ФК III | 86 (50,5) |
| | | ФК IV | 5 (2,94) |
| 4 | ХСН, n (%) | ФК I | 2 (1,17) |
| | | ФК II | 121 (71,17) |
| | | ФК III | 46 (27,05) |
| 5 | Длительность ИБС, Me (25Q;75Q) | 3 (1-9) | |
| 6 | ПИКС, n (%) | 121 (71,17) | |
| 8 | МФА, n (%) | 115 (67,64) | |
| 10 | ОНМК/ТИА по ишемическому типу, n (%) | 9 (5,29) | |
| 12 | Артериальная гипертензия, n (%) | 166 (97,64) | |
| 13 | Длительность АГ, Me (25Q;75Q) | 10 (3,5-19,5) | |
| 14 | Фибрилляция предсердий, n (%) | 16 (9,41) | |
| 15 | Желудочковая э/с, n (%) | 31 (18,23) | |
| 16 | СД 2, n (%) | 29 (17,05) | |
| 17 | НТГ, n (%) | 31 (18,23) | |
| 18 | ИМТ, кг/м ² | 30 (27-32) | |
| 21 | ОХС, ммоль/л | 5,1 (4,3-6,32) | |
| 22 | ТГ, ммоль/л | 1,76 (1,22-2,25) | |
| 23 | ЛПНП, ммоль/л | 1,97 (1,41-2,57) | |
| 24 | ЛПВП, ммоль/л | 0,89 (0,74-1,06) | |
| 25 | ЛПОНП, ммоль/л | 0,56 (0,36-0,79) | |
| 26 | ИА | 4,89 (4-6) | |
| 27 | Глюкоза, ммоль/л | 5,6 (5-6,4) | |

Выделение ДНК проводили стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из цельной периферической крови. Генотипирование проведено по следующим полиморфным вариантам генов: *MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs6796620, rs626750), *MMP9* (rs17576), *TIMP2* (rs2277698), *LOC101927143* (rs4290029). ПЦР с флуоресцентно-мечеными зондами на приборе CFX96 Touch (1855195, Bio-Rad, США). Концентрацию *MMP1* (кат.

DY901B, R&D Systems, USA), MMP3 (кат. DMP300, R&D Systems, USA), MMP9 (кат. DMP900, R&D Systems, USA), TIMP1 (кат. DTM100, R&D Systems, USA), TIMP2 (кат. DTM200 R&D Systems, USA) определяли посредством иммуноферментного анализа согласно протоколу производителя на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific).

Статистический анализ данных проводили в программах GraphPad Prism 8 (GraphPad Software), SNPstats. Сравнение между двумя группами критерием Манна-Уитни при анализе независимых количественных признаков. Сравнение между тремя группами проводили при помощи критерия Краскела-Уолиса, поправку на множественные сравнения выполняли по критерию Данна. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs626750), *MMP9* (rs17576), *TIMP2* (rs2277698), *LOC101927143* (rs4290029) не отклонялось от распределения Харди-Вайнберга в исследуемых группах, однако, для варианта rs6796620 гена *MMP3* выявлено отклонение, в связи с чем он был исключен из дальнейшего анализа.



Для проведения сравнительного анализа основная группа (n=170) была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия инфаркта миокарда (ИМ) и сахарного диабета 2 типа (СД2). Анализ показал, что с предрасположенностью к ИМ в группе пациентов с метаболическим синдромом ассоциирован полиморфный вариант rs2277698 (*TIMP2*), но обладающим протективным эффектом (ОШ=0,45 95%ДИ 0,20-0,98, p=0,015) (Рисунок 24). Других ассоциаций не продемонстрировано. **Рисунок 24** - Распределение

генотипов полиморфных вариантов генов *MMP1*, *MMP3*, *MMP9*, *TIMP2*, *LOC101927143* у пациентов с метаболическим синдромом и инфарктом миокарда

Кроме того, выявлено, что полиморфизм rs514921 и rs2277698 (*TIMP2*) связан с риском развития СД2 на фоне метаболического синдрома. Для полиморфного варианта rs514921(*MMP1*) показан протективный эффект (ОШ=0,37 95%ДИ 0,14-0,96, p=0,03), а для rs2277698 (*TIMP2*) – рисковый (ОШ=2,69 95%ДИ 1,14-6,37, p=0,028) (Рисунок 25). С другими вариантами статистически значимых различий получено не было.

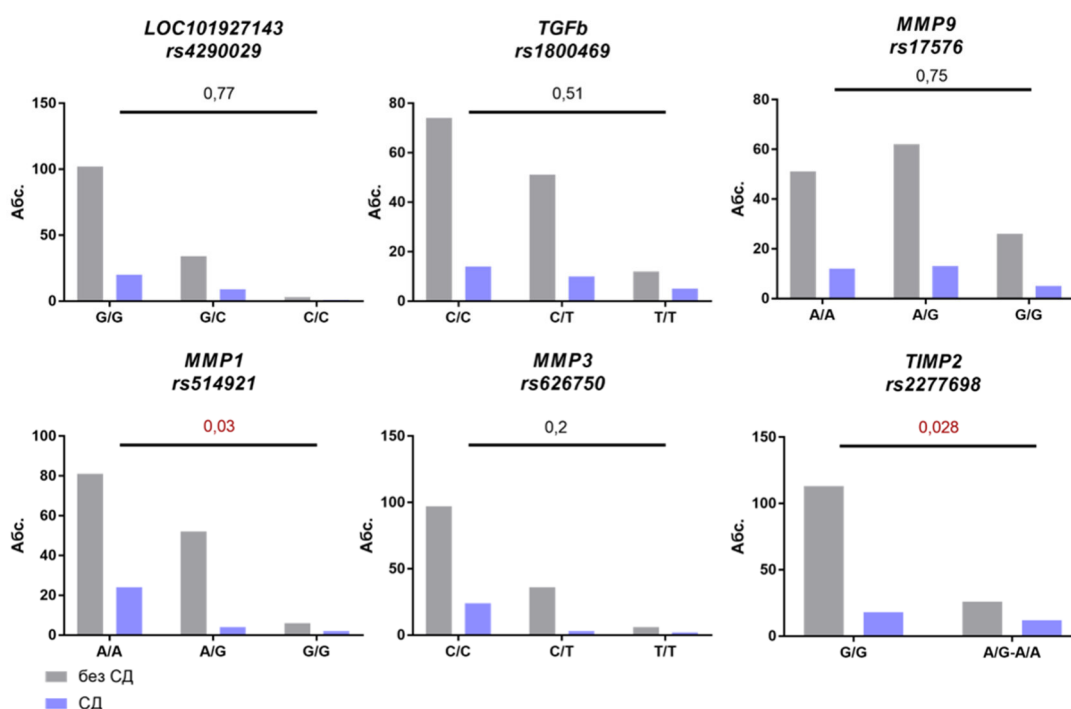


Рисунок 25 - Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *MMP1*, *MMP3*, *MMP9*, *TIMP2*, *LOC101927143* у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

ИМ и СД2 не показал статистически значимых различий.

Сравнительный анализ сывороточных концентраций MMP1, MMP3, MMP9, TIMP1, TIMP2 в подгруппах пациентов с метаболическим синдромом и наличием или отсутствием

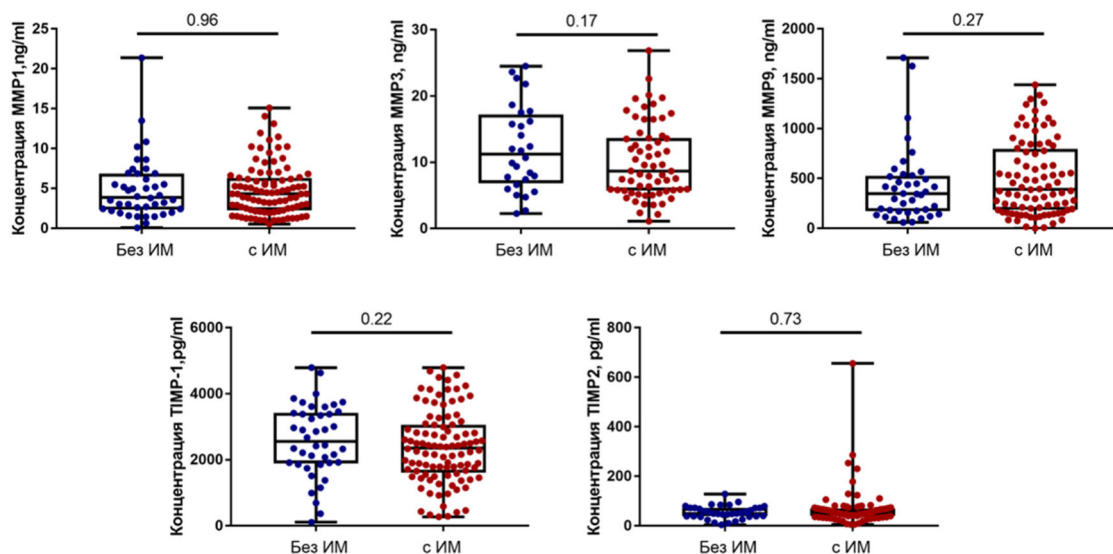


Рисунок 26. Сывороточные концентрации MMP1, MMP3, MMP9, TIMP-1, TIMP2 у пациентов метаболическим синдромом и ИМ в анамнезе

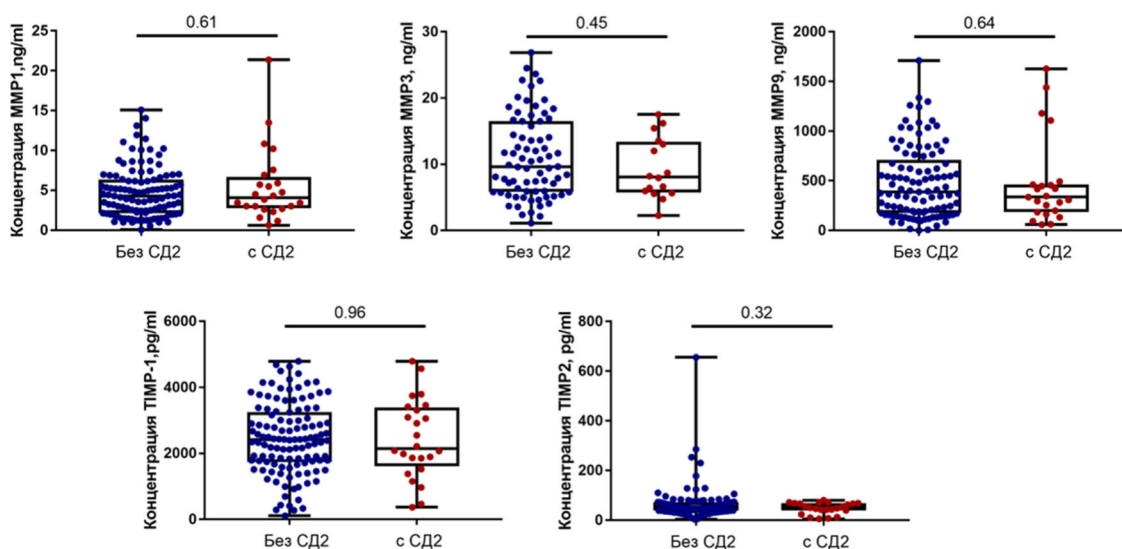


Рисунок 27 - Концентрации MMP1, MMP3, MMP9, TIMP-1, TIMP2 в сыворотке пациентов метаболическим синдромом и СД2 в анамнезе.

Таким образом, на основании изложенного и предыдущих наших исследований можно сделать вывод о том, что предрасположенность к развитию коморбидных состояний на фоне метаболического синдрома генетически детерминирована.

Глава 16. Определение влияния цитотоксических факторов окружающей среды на индивидуальный геном при формировании атеросклеротического поражения сосудов

Цель – выявление маркеров, характеризующие репаративные и атерогенные процессы в ответ на цитогенетическое повреждение в экспериментах *in vivo* и по лабораторным исследованиям кагорты лиц, проживающих на территории крупного региона с угольной и химической промышленностью.

Существуют свидетельства того, что гладкомышечные клетки, входящие в состав атеросклеротической бляшки, по своей природе клональны, а повреждение ДНК данных клеток является триггером их миграции из меди в интиму, приобретению способности к фагоцитозу и, как следствие, трансформации в пенные клетки [108]. Более того, генотоксический стресс, вызванный мутагенным воздействием на организм человека, является одним из факторов риска развития атеросклероза [109]. Так, гладкомышечные клетки атеросклеротической бляшки характеризуются повышенным уровнем ароматических ДНК-аддуктов (свидетельствующих о выраженном генотоксическом стрессе) по сравнению со здоровыми тканями [110, 111]. Учитывая высокий уровень заболеваемости и смертности, вызванной атеросклерозом [112], а также высокую генотоксическую нагрузку на население (связанную как с естественными, так и антропогенными мутагенными факторами), понимание молекулярно-генетических механизмов атерогенеза, а также роли генотоксического стресса в данном процессе, представляется чрезвычайно важным для современной медицины и сосудистой биологии. Таким образом, целью данной работы явилось изучение уровня генной экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов IL6 и IL8 в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека, *in vitro* экспонируемых мутагеном алкилирующего механизма действия митомицином С (ММС). Материалом исследования послужили коммерческие культуры первичных гладкомышечных клеток коронарной артерии человека (Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells, HCASMC, Cell Applications, США). Все работы с клеточными культурами проводили в асептических условиях. Клетки культивировали в условиях повышенной влажности, 5%-ого содержания CO₂ и при температуре 37°C в среде для роста клеток Human SMC Growth Medium (Cell Applications, США) до достижения 80% конфлюентности, после чего пересеивали в восемь 6-луночных культуральных планшетов, содержащих по 2 мл среды для роста клеток в каждой лунке, и культивировали еще сутки. После окончания культивирования, старую среду для роста клеток удаляли, и приливали в каждую лунку четырех планшетов 2 мл свежей среды, содержащей 500 нг/мл алкилирующего мутагена ММС (AppliChem, Испания) (экспериментальная группа). В

оставшиеся четыре планшета добавляли 2 мл среды с 0,9% раствором NaCl (контрольная группа). Экспериментальные и контрольные планшеты культивировали в стандартных условиях в течение 6 часов, после чего два экспериментальных и два контрольных планшета выводили из эксперимента (точка 1), а в остальных четырех проводили замену культуральной среды на свежую, и культивировали еще сутки, после чего также выводили из эксперимента (точка 2). Выбор концентрации ММС, использованной в эксперименте, а также времени культивирования, был основан на имеющихся рекомендациях и данных экспериментов по моделированию мутагенеза *in vitro*.

Экспрессия генов *IL6* и *IL8* оценивалась в клетках HCASMC в точках 1 и 2. Культуральную среду из каждой лунки культурального планшета аликвотировали по 500 мкл и замораживали (в дальнейшем данные образцы были использованы для оценки концентрации провоспалительных цитокинов в клеточных культурах), клетки двукратно отмывали холодным фосфатно-солевым буфером и лизировали в 1 мл реагента QIAzol (Qiagen, Германия). Выделение РНК из клеток и ее очистка от геномной ДНК были проведены с помощью коммерческих наборов RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия). Выделенную РНК хранили при температуре -80 °С.

На основе выделенной РНК с помощью коммерческих наборов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) синтезировали молекулу комплиментарной ДНК (кДНК), которую хранили при температуре -20 °С до начала дальнейших экспериментов. Количество и качество РНК и кДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop™ 2000 (Thermo Scientific, США).

Экспрессию генов *IL6* и *IL8* измеряли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием меток TaqMan™ Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) Hs00174131_m1 (*IL-6*) и Hs00174103_m1 (*IL-8*) на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Эксперимент по оценке генной экспрессии был выполнен в строгом соответствии с существующими стандартами [113]. ПЦР проводили в 96-луночном планшете, содержащем, помимо анализируемых образцов, пять стандартов с двукратным разведением (необходимых для оценки качества ПЦР) и отрицательный контроль. Каждый образец, стандарт и отрицательный контроль анализировался в трех технических повторах. В каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 20 мкл реакционной смеси, включающей в себя 10 мкл мастер-микса TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, США), 1 мкл соответствующей метки TaqMan™ Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) и 9 мкл кДНК (либо деионизированной воды в случае с отрицательным контролем). ПЦР проводилась по следующей программе: 2 минуты при 50 °С (1 цикл), 10

минут при 95 °С (1 цикл), 15 секунд при 95 °С с последующими 60 секундами при 60 °С (40 циклов). В качестве референсных были использованы гены *HPRT1*, *GAPDH* и *B2M* (Applied Biosystems, США). Уровень экспрессии генов *IL6* и *IL8* рассчитывали по методу ΔC_t (Уровень экспрессии гена интереса = 2^{C_t} [среднее геометрическое референсных генов] – C_t [ген интереса]) и выражали в виде условных единиц (у.е.).

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась в программе GraphPad Prism 9. Для количественных показателей рассчитывали медиану (m) и межквартильный размах (IQR), сравнение двух независимых групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, ассоциации между количественными показателями анализировали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами считались статистически значимыми при значениях $p < 0.05$.

В эксперименте из клеток HCASMC удалось выделить от 254,1 до 430,8 нг/мкл РНК с коэффициентами $A_{260/280}$ и $A_{260/230}$ более 2,05 и 1,82, соответственно (что свидетельствует об отсутствии контаминации образцов РНК белковыми и органическими соединениями). Результаты ПЦР были проанализированы в программе QuantStudio™ Real-Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems, США). Эффективность реакций амплификации составила 91-99%, значение R^2 находилось в диапазоне от 0,990 до 0,999, амплификация в отрицательном контроле отсутствовала. Все это свидетельствует о высокой специфичности и достоверности полученных данных об уровне генной экспрессии цитокинов.

Анализ генной экспрессии *IL6* и *IL8* показал, что непосредственно после генотоксического воздействия (точка 1) в экспонированных ММС клетках HCASMC не наблюдается изменения уровня мРНК изученных цитокинов в сравнении с контролем. После элиминирования из культур мутагена с последующими сутками культивирования клеток в чистой культуральной среде в экспериментальных культурах отмечается значительное снижение уровня экспрессии генов *IL6* и *IL8* относительно клеток, культивируемых в отсутствие генотоксической нагрузки (кратность изменения составила 0,36 и 0,67, соответственно, $p < 0,001$) (таб. 34).

Таблица 34. Относительная экспрессия генов цитокинов в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека (у.е., $m \pm IQR$)

| | Точка 1 / Point 1 | Точка 2 / Point 2 |
|--|-------------------|-------------------|
|--|-------------------|-------------------|

| | Контроль / Control | Экспери- мент / Experiment | Кратность изменения относи- тельно контроля / Fold-change compared to control | Контроль / Control | Экспери- мент / Experiment | Кратность изменения относи- тельно контроля / Fold-change compared to control |
|------------|-----------------------|----------------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|--|
| <i>IL6</i> | 0,33±0,16 | 0,28±0,11 | 0,85 | 0,47±0,22 | 0,17±0,08* | 0,36 |
| <i>IL8</i> | 4,35±1,35 | 4,25±1.19 | 0,98 | 3,45±0,41 | 2,32±1,35* | 0,67 |

* статистически-значимые различия по сравнению с контролем

* significant differences in comparison with control

В нашем исследовании установлено, что генотоксический стресс не приводит к развитию воспалительного ответа в культурах гладкомышечных клеток, в отличие от эндотелиоцитов [113]. Более того, установлено, что экспозиция клеточных культур ММС сначала не оказывает никакого влияния на экспрессию генов *IL6* и *IL8*, а затем, через сутки после удаления мутагена из культур, напротив, наблюдается значительное снижение уровня генной экспрессии изученных провоспалительных цитокинов. Данное снижение может носить компенсаторный характер и являться функциональной особенностью реагирования гладкомышечных клеток на генотоксический стресс.

Заключение. Основываясь на полученных экспериментальных данных о том, что генотоксический стресс, вызванный мутагеном алкилирующего механизма действия, не приводит к развитию воспалительного ответа в культурах первичных гладкомышечных клеток коронарной артерии человека, установили, что гладкомышечные клетки, в отличие от эндотелиоцитов, не вовлечены в процесс мутаген-индуцированного атерогенеза.

Глава 17. Клинико-патофизиологические маркеры коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 у пациентов с болезнями системы кровообращения, имеющих ожирение/избыточную массу тела

Цель - оценить клинико-патофизиологические маркеры коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 у пациентов с болезнями системы кровообращения, имеющих ожирение/избыточную массу тела.

Материал и методы. В исследование были включены 283 пациента с новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести, в возрасте от 18 до 95 лет, проходившие в отделение для лечения пациентов с ССЗ и COVID-19 на базе ГБУЗ КККД имени Л. С. Барбараша г. Кемерово. Средний возраст пациентов составил $67,9 \pm 11,5$ лет. Преобладали люди пожилого возраста (60–74 года) — 148 человек (52,3%), чуть больше четверти составляли пациенты старческого возраста (75–90 лет) — 77 человек (27,2%), среднего (45–59 лет) — 45 человек (15,9%), молодого возраста (18–44 года) — 10 человек (3,53%), долгожителей (свыше 90 лет) было 3 человека (1,1%). Средний возраст мужчин составил $64,8 \pm 11,5$ лет, женщин — $71,9 \pm 10,1$ лет. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины — 158 человек (55,8%), женщин было меньше — 125 человек (44,2%). У всех пациентов COVID-19 протекал на фоне хронических коморбидных заболеваний: ИБС страдали 132 человека (46,5%), фибрилляцией предсердий – 130 человек (46%), АГ – 65 человек (22,9%), ОНМК – 90 человек (31,8%), СД 2-го типа — 73 человека (25,7%), пороки сердца были у 24 человек (8,5%), онкологические заболевания — у 27 человек (9,6%). Анализировались данные о тяжести течения коронавирусной инфекции и степени дыхательной недостаточности. Тяжесть течения определялась по клинико-лабораторным показателям в соответствии с действующими на тот момент Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9» от 26.10.2020. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по методу Кетле и верифицировали степень избыточной массы, используя классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2007). Маркер системной коагулопатии D-димер в плазме крови определяли количественным иммунохроматографическим методом с помощью тест- системы (D-Dimer Test (RAMP) «Response Biomedical Corporation», Канада (пороговая чувствительность 100 нг/мл). Коррекция референтных значений D-димера в соответствии с возрастом для лиц старше 50 лет была выполнена по формуле, предложенной Douma R.A. (2012): верхняя граница референтного интервала D-димера (мкг/мл) = возраст пациента (годы) $\times 0,01$.

Статистическая обработка данных проводили с использованием стандартного пакета статистических методов программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы и 25% и 75% процентиля (Me [25%;75%]). Для оценки различий количественных признаков при сравнении более двух независимых групп с отличным от нормального распределения был использован непараметрический критерий Краскела-Уоллеса и медианный тест, при парном сравнении – U-тест Манн-Уитни. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ (Спирмена). Прогностическое значение изучаемых показателей оценивали с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты. Установлено, что из всей выборки больных 9% (27 человек) переносили новую коронавирусную инфекцию в легкой степени, 69% (194 человека) в среднетяжелой степени и 22% в тяжелой и крайне тяжелой степени (61 человек). Данные о распределении пациентов по степени тяжести коронавирусной инфекции и их возрасте представлены в таблице 35.

Частота встречаемости мужчин и женщин в группах, выделенных в зависимости от степени тяжести, была практически одинаковой.

Пациенты с тяжелым течением инфекции имели более тяжелый коморбидный фон: чаще страдали постоянной формой ФП ($p=0,0012$), ОНМК ($p=0,0012$), СД 2 типа ($p=0,0012$), ХСН 3 и 4 ФК класса ($p=0,0012$), ТЭЛА ($p=0,0012$).

Принимая во внимание имеющиеся на текущий момент данные клинических наблюдений и научных исследований, мы ожидали увидеть отчетливую взаимосвязь ИМТ с тяжестью течения коронавирусной инфекции у пациентов кардиологического профиля. Однако сопоставление ИМТ у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 не показало статистически значимых различий при множественном сравнении, хотя медианное значение ИМТ в группе пациентов с легкой степенью тяжести было заметно ниже, чем с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести (табл. 1), а корреляционный анализ выявил слабую, но статистически значимую прямую корреляцию ИМТ и степени тяжести коронавирусной инфекции ($r_s=0,12$; $p < 0,05$).

Таблица 35. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от степени

тяжести

| Степень тяжести | Легкая степень n=27 (9,5%) | Среднетяжелая степень n=195 (68,9%) | Тяжелая и крайне тяжелая степень/ n=61 (21,6%) | p |
|---|----------------------------------|---|--|--------|
| Возраст, лет Me [25 %;75 %] | 61,0 [56,0;68,0] | 69,0 [62,0;75,0] | 71,0 [65,0;79,0] | 0,0012 |
| ИМТ Me [25 %;75 %] | 26,9; [25,7;31,6] | 28,7 [25,2;33,1] | 30,1 [26,8;33,9] | 0,128 |
| АГ | 27 (100%) | 188 (96,4%) | 61(100%) | 0,6 |
| ИБС | 24 (88,9%) | 166 (85,1%) | 54 (88,5%) | 0,6 |
| Стенокардия прогрессирующая/ Стенокардия: ФК 1 | 4 (14,8%) | 16 (8,2%) | 2 (3,3%) | |
| Стенокардия: ФК 2 | 4 (14,8%) | 6 (3,1%) | 1 (1,64%) | 0,0012 |
| Стенокардия: ФК 3 | 1 (3,7%) | 26 (13,3%) | 6 (9,8%) | 0,6 |
| Стенокардия: ФК 4 | 1 (3,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,6 |
| ИМ | 7 (25,9%) | 46 (23,6%) | 18 (29,5%) | 0,6 |
| ФП: постоянная форма | 0 (0%) | 11 (5,64%) | 10 (16,4%) | 0,0012 |
| ФП: персистирующая форма | 11(40,7%) | 43 (22,1%) | 20 (32,8) | 0,6 |
| ОНМК | 2 (7,4%) | 60 (30,8%) | 26 (42,6) | 0,0012 |
| СД 2 типа | 3 (11,1%) | 44 (22,6%) | 18(29,5%) | 0,0012 |
| ХСН | 21 (77,8%) | 135 (69,2%) | 49 (80,3%) | 0,6 |
| ФК1 | 3 (11,1%) | 14 (7,2%) | 6 (9,8%) | 0,6 |
| ФК2 | 14 (51,8%) | 72 (36,9%) | 14 (22,9%) | 0,6 |
| ФК3 | 1 (3,7%) | 20 (10,3%) | 10 (18%) | 0,0012 |
| ФК4 | 3 (11,1%) | 29 (14,9%) | 19 (31,1%) | 0,0012 |
| ХОБЛ | 1 (3,7%) | 20 (10,3%) | 7 (11,5%) | 0,06 |
| Пороки сердца | 7 (25,9%) | 55 (28,2%) | 14 (22,9%) | 0,6 |
| ТЭЛА | 0 (0%) | 6 (3,1%) | 19 (31,1%) | 0,0012 |

Женщины отличались от мужчин более высоким значением ИМТ (медианные значения 30,8 [26,6;34,7] и 27,5 [24,8;31,9] соответственно, (p=0,0001). Тем не менее, корреляционный анализ не выявил статистически значимой корреляции ИМТ и степени тяжести коронавирусной инфекции ни у мужчин (rs=0,07; p>0,05), ни у женщин (rs=0,13; p>0,05), а сопоставление ИМТ у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 не показало статистически значимых различий.

Связь массы тела с тяжестью течения коронавирусной инфекции также может быть опосредована влиянием возраста пациентов, поэтому мы провели корреляционный анализ между ИМТ и возрастом и сравнили возрастные группы по показателю ИМТ. Коэффициент

корреляции Спирмена (r_s) составил $-0,01$ ($p > 0,05$); статистически значимых различий по ИМТ между пациентами молодого, среднего, пожилого и старческого возраста выявлено не было.

Однако распределение по степени тяжести течения в группах пациентов, выделенных по ИМТ, показало, что среди пациентов с ожирением, тяжелое течение Covid-19 встречается в 2 раза ($p = 0,02$) чаще, чем у пациентов с нормальной. Так среди пациентов с ИМТ $\leq 24,9$ распространенность тяжелого и крайне тяжелого течения Covid-19 составила 16,7%, тогда как среди больных с ИМТ ≥ 35 – 30,4%.

Одним из важнейших критериев степени тяжести течения COVID-19 является выраженность ДН. У обследованных нами пациентов не было полного совпадения тяжести течения инфекции и выраженности ДН. В частности, среди пациентов с тяжелым течением 6 человек не имели ДН, а у 19 человек была определена ДН- I (таб. 36). Поэтому мы сочли необходимым выяснить, как ИМТ тела связан с выраженностью дыхательной недостаточности.

Таблица 36. Дыхательная недостаточность у пациентов с разной степенью тяжести течения коронавирусной инфекции.

| Степень тяжести | ДН-0 (n=73) | ДН-I (n=147) | ДН-II (n=33) | ДН-III (n=30) |
|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Легкая степень | 15 (55,6%) | 12 (44,4%) | - | - |
| Среднетяжелая степень | 52 (26,7%) | 116 (59,5%) | 22 (11,3%) | 5 (2,5%) |
| Тяжелая и крайнетяжелая степень | 6 (9,8 %) | 19 (31,2%) | 11 (18,0%) | 25 (41,0%) |

Оказалось, что между показателем ИМТ и степенью ДН существует статистически значимая корреляция (для мужчин $r_s = 0,18$; $p < 0,05$; для женщин $r_s = 0,39$; $p < 0,0001$). При сравнении ИМТ у пациентов с разной степенью дыхательной недостаточности оказалось, что наибольший ИМТ у мужчин с ДН-II, у женщин – с ДН-III (таб. 37).

Таблица 37. ИМТ у пациентов с разной степенью дыхательной недостаточности, Me [25 %; 75 %]

| Степень ДН | Мужчины | | Женщины | |
|---|--|------------------------|---|------------------------|
| | n | ИМТ Me [25 %; 75 %] | n | ИМТ Me [25 %; 75 %] |
| 0 | 27 | 27,5 [26,4; 32,0] | 46 | 27,7 [23,6; 32,3] |
| I | 93 | 26,1 [23,5; 29,7] | 53 | 31,2 [27,6; 35,5] |
| II | 20 | 31,8 [28,6; 33,9] | 13 | 31,2 [30,1; 33,9] |
| III | 13 | 28,7 [27,0; 34,7] | 18 | 34,2 [31,2; 39,4] |
| Kruskal-Wallis test, p (ДН-0 – ДН-III) | 0,001 | | 0,001 | |
| p (Mann-Whitney, p < 0,001) | 0,01 (0 – I), 0,009 (0 – II), 0,001 (I – II), 0,006 (I – III) | | 0,002 (0 – I), 0,02 (0 – II), 0,001 (0 – II), 0,01 (I – III) | |

Особый интерес представляет группа пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, у которых ДН отсутствовала или была незначительно выражена. Таких оказалось 25 человек, или 41 % от всей группы с тяжелым течением инфекции. ИМТ был у них значительно ниже, чем у тех, у кого тяжелое течение сопровождалось ДН-II и ДН-III (36 чел.): 26,9 [23,9;32,4] и 31,2 [27,89;38,40] соответственно, $p=0,003$. Следует отметить, что по возрасту эти пациенты не различались: 71 [66;81] против 71,5 [65;78,5], $p=0,89$.

Для дальнейшего анализа всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ разделили на пять групп: в I группу (ИМТ менее 25) вошли 60 пациентов (21,2 %); II группу (ИМТ от 25 до 29,9) составили 97 пациентов (34,3 %), III группу (ИМТ от 30 до 34,9) — 80 пациентов (28,3 %), IV группу (ИМТ от 35 до 39,9) — 26 пациентов (9,2 %), V группу (ИМТ 40 и более) — 20 пациентов (7 %). Различная степень ожирения встречалась у 126 (44,5%) пациентов. В выделенных группах по-разному были представлены степень тяжести коронавирусной инфекции и степень дыхательной недостаточности.

Среди пациентов IV и V групп (ИМТ \geq 35, что соответствует 2 и 3 степени ожирения) тяжёлое течение встречалось в 1,8 раза чаще, чем в группе без избыточного веса (рис. 28).

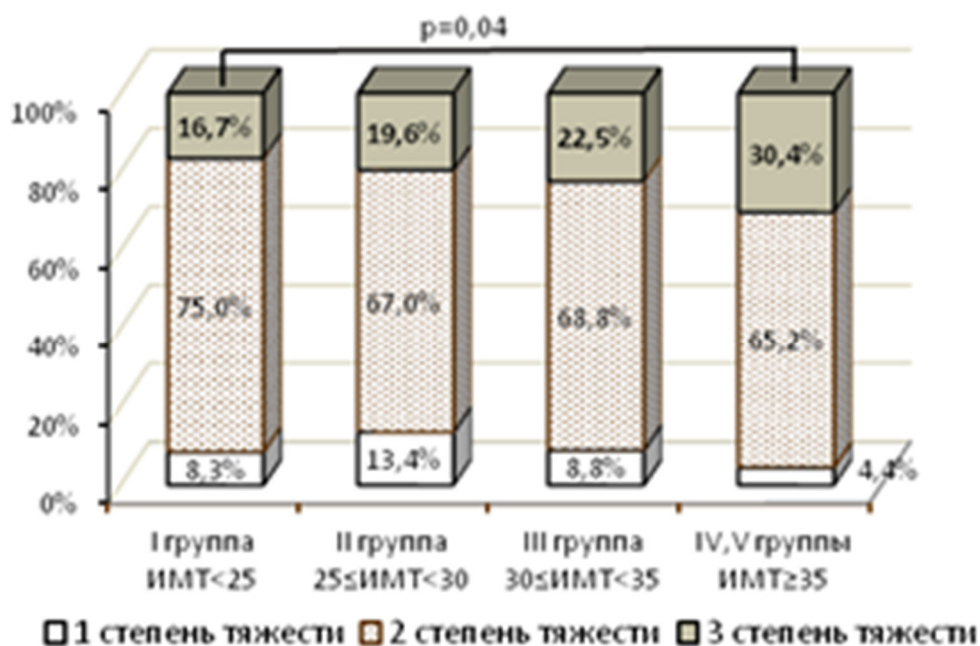


Рисунок 28. Распределение пациентов с различной массой тела по тяжести течения коронавирусной инфекции

Ещё более выраженные различия между группами выявились по степени дыхательной недостаточности (рис. 28). У пациентов I группы, не имеющих избытка массы тела, ДН-II и ДН-III не выявлялась, а по мере увеличения ИМТ количество случаев средней

и тяжелой дыхательной недостаточности увеличивалось. Максимальная доля пациентов с ДН-III оказалось в группе с ИМТ \geq 35 (рис. 29).

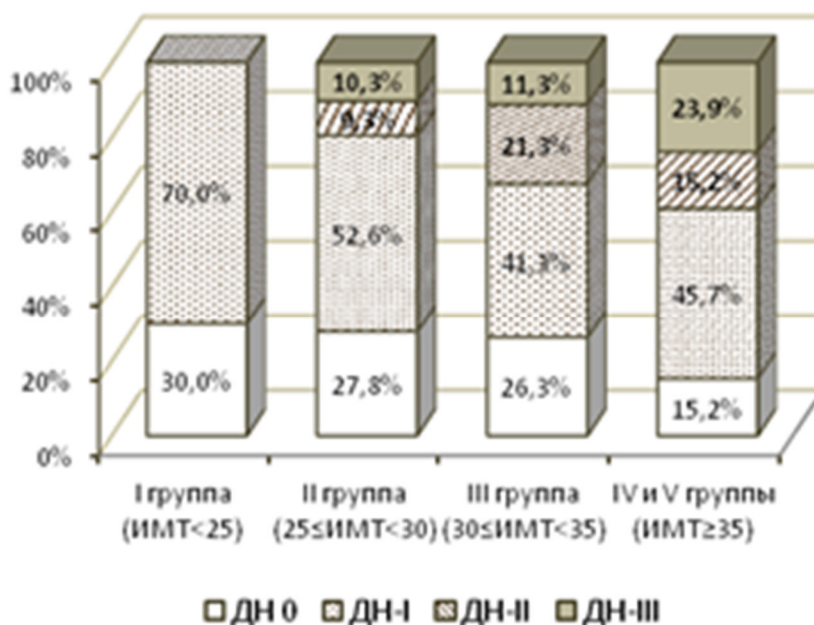


Рисунок 29. Распределение пациентов с различной массой тела в зависимости от ДН.

Далее был проведен анализ лабораторных показателей системной коагулопатии с учетом тяжести течения, степени ДН и ИМТ.

Пациенты с различной степенью тяжести течения и дыхательной недостаточности также статистически значимо различались по содержанию D-димера. У пациентов с 3 степенью тяжести уровень D-димера был в 2,5 раза выше, чем при 2 степени тяжести и более чем в 5 раз выше, чем при 1 степени тяжести. (таб. 38).

Таблица 38. Содержание D-димера в плазме крови у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19, нг/мл, Ме [25 %;75 %]

| Степень тяжести | 1 степень | 2 степень | 3 степень | Kruskal-Wallis test, p | Mann-Whitney U Test, p < 0,001 |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|--|
| D - димер | 804,0 [350,0;3240,0] | 1690 [680,0; 3077,0] | 4252,0 [2427,0;13569,0] | 0,001 | p 1-2=0,08 p 1-3=0,01 p 2-3=0,01 |

При II и III степени ДН показатель D-димера был более чем в 2,5 раза выше, чем в случае ДН-0 и ДН-I (таб. 39).

Таблица 39. Содержание D-димера в плазме крови у пациентов с разной степенью ДН, нг/мл, Me [25 %;75 %]

| Степень ДН | ДН-0 n=73 | ДН-I n=147 | ДН-II n=33 | ДН-III n=30 | Kruskal-Wallis test, p | Mann-Whitney U Test, p<0,05 |
|------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------------|------------------------|---|
| D-димер | 1235 [474;4054] | 1813 [827;3892] | 3321 [1349;4483] | 3580,5 [1496;16032] | 0,0002 | p 0-I=0,85 p 0-II=0,01 p 0-III=0,01 p I-II=0,01 p I-III=0,01 p II-III=0,91 |

Различался уровень D-димера в группах пациентов, выделенных в зависимости от ИМТ. Обращает на себя внимание «волнообразный» профиль показателя: наиболее высокие уровни D-димера наблюдаются во II ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$) и IV группе ($35 \leq \text{ИМТ} < 40$), а минимальный уровень в III и V ($\text{ИМТ} \geq 40$) (табл. 40). Данный факт требует дальнейшего анализа с учетом характера коморбидной патологии и фоновой терапии.

Таблица 40. Значения показателя D-димера в зависимости от ИМТ, нг/мл, Me [25 %;75 %]

| ИМТ, группы | <25 n=60 | 25-30 n=97 | 30-35 n=80 | 35-40 n=26 | ≥ 40 n=20 | Kruskal-Wallis test, p | Mann-Whitney U Test |
|-------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|---|
| | I | II | III | IV | V | | |
| D-димер | 1976 [1099; 4536] | 2413 [1012; 4395] | 1527 [545 3873] | 2394 [1195; 4000] | 928 [549; 2326] | 0,019 | p I-II=0,46 p I-III=0,63 p I-IV=0,17 p I-V=0,01 p II-III=0,01 p I-II=0,46 p I-III=0,63 p II-IV=0,83 p II-V=0,01 p II-III=0,01 p III-IV=0,21 p III-V=0,1 p IV-V=0,01 |

Следующим этапом исследования явилась стратификация пациентов по статусу летального исхода (умершие и выжившие) для оценки вклада изучаемых показателей в госпитальный прогноз заболевания. Всего выжило 227 пациентов и 56 пациентов умерло. В группе выживших пациентов было 132 мужчины и 95 женщин. Медианный возраст выживших мужчин составил 65 [58;71] лет, выживших женщин – 72 [66;80] лет. В группе умерших 56 пациентов мужчин было 28 человек, медианный возраст 70,5 [63,5;78,5] года, женщин – 28 человек, возраст 74,5 [69;83,5] года.

Для проведения корректного сравнения из всего контингента методом «копи-пара» была сформирована выборка, состоящая из одинакового количества умерших и выживших пациентов; группы были составлены из пациентов среднего и пожилого возраста, уравновешены по полу и возрасту. В обеих группах было по 23 мужчины и 27 женщин. Возраст выживших мужчин составил 68 [62;75] лет, умерших мужчин – также 68 [62;75] лет, выживших женщин 76 [69;84] лет, умерших женщин – 75 [69;84] лет.

У умерших пациентов был значительно выше ИМТ (рис.30), среди них более 1/3 относились к IV и V группам, то есть имели 2 и 3 степень ожирения, тогда как среди выживших таких больных оказалось только 8%. Характерно, что в анализируемой выборке 81 % больных IV и V групп скончались.

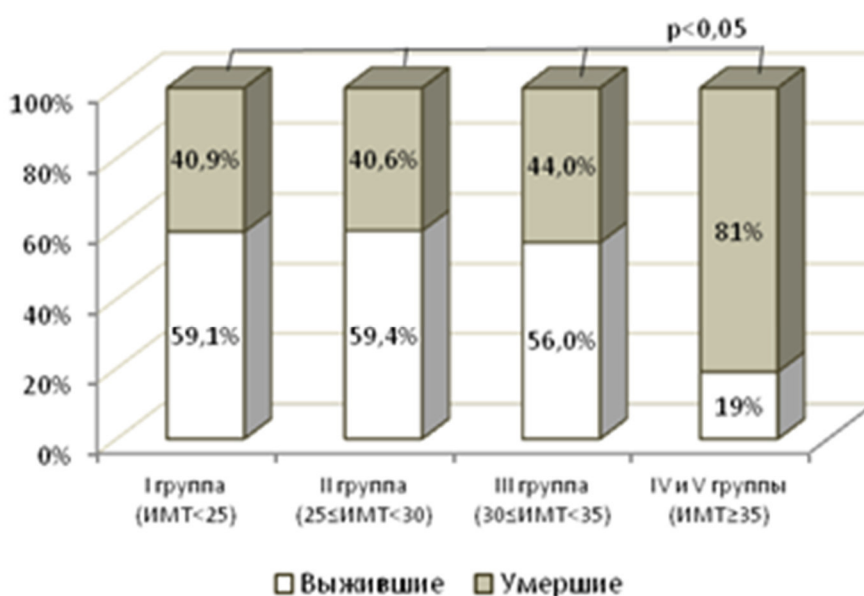


Рисунок 30. Доля выживших и умерших пациентов в зависимости от ИМТ.

Группы выживших и умерших отличались также по содержанию D-димера (рис. 31). Так, уровень D-димера у умерших был выше, чем у выживших, более чем вдвое.

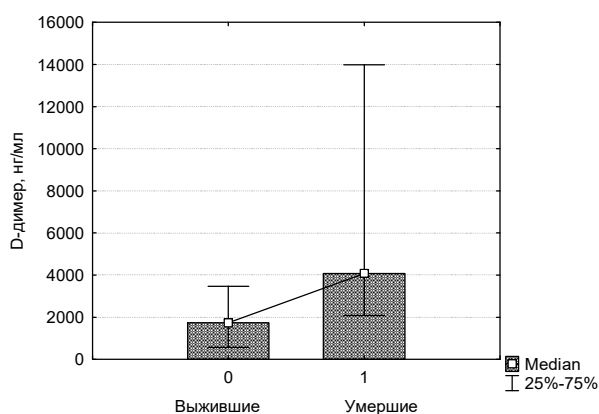


Рисунок 31. Содержание D-димера у выживших и умерших пациентов.

Обсуждение. Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие осложнений инфекционных заболеваний прослеживается в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Так согласно данным Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation) смертность от COVID-19 в странах, с высокой распространенностью ожирения (более 50%) в 10 раз выше, чем на других территориях [114].

В публикации американских ученых, где описывалась коморбидная патология 5700 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19, ожирение обозначается вторым по распространенности, после АГ сопутствующим заболеванием, оно встречалось у 41,7% пациентов, тогда как СД 2 типа был у 33,8% пациентов [115]. Анализ вклада ожирения в осложнение течения Covid-19 наиболее актуален для стран с высокой распространенностью данной патологии. Согласно данным ЭССЕ в России средняя распространенность ожирения составляла $29,7 \pm 0,3\%$, что меньше, чем в США (33%), но больше, чем в Германии (25,1%), Бельгии (22,1%), Франции (18,2%) и Японии (5,0%) [116].

Исследование из Ванджоу, Китай, показало, что наличие ожирения у пациентов Covid-19 в 6 раз увеличивало риски тяжелого течения данной инфекции, данная связь оставалась после поправок на другие факторы риска. Вероятность развития пневмонии у пациентов с ИМТ > 30 увеличивалась в 2 раза [117]. Исследование Нью-Йоркского университета Лангоне Здоровье показало, что среди пациентов с Covid-19 младше 60 лет, страдающие ожирением в 2 раза чаще госпитализировались в реанимацию, по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела [118].

Несмотря на то, что ИМТ у пациентов, распределенных зависимости от степени тяжести COVID-19, не изменялся, установлено, что больные с тяжелой дыхательной недостаточностью, а также умершие имели ИМТ значительно выше, чем пациенты с благоприятным течением и разрешением болезни. Такие данные согласовываются с результатами проспективного когортного исследования, проведенного в США среди более 5000 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19, где одним из предикторов тяжелого течения инфекции являлось ожирение [119].

У пациентов, имеющих лишний вес, развивалась дыхательная недостаточность, причем с увеличением ИМТ увеличивалась степень ДН, так, среди больных с ожирением II и III степени (ИМТ > 35) наиболее часто встречалось ДН 3 степени. Такие данные подтверждаются европейским исследованием, проведенным среди реанимационных больных, с подтвержденным COVID-19, где доказано значимое увеличение потребности в механической вентиляции легких среди пациентов с ИМТ > 35, по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ < 25 [120].

До сих пор не сформирована единая точка зрения о взаимосвязи маркера системной коагулопатии Д-димера и ожирения у пациентов с COVID-19 -ассоциированной пневмонией. На сегодняшний день бесспорным является факт о том, что Covid-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2) и активацией прокоагулянтных факторов [121]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышении уровня Д-димера у пациентов с COVID-19, кроме того, прослеживалась связь высокого уровня Д-димера и степени тяжести, дыхательной недостаточности, избыточной массы тела (ожирения) и плохого госпитального прогноза. Полученные результаты согласуются с мнением экспертов о частом повышении уровня Д-димера у пациентов с COVID-19, высокая концентрация которого является предиктором смерти. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) полагают, что повышение уровня Д-димера в 3-4 раза у пациента с COVID-19 является самостоятельным показанием для госпитализации. Отсутствие прямой зависимости между уровнем Д-димера и степенью ожирения можно объяснить способностью адипоцитов вырабатывать не только протромбогенные факторы, но и факторы, обладающие антикоагулянтной и противовоспалительной активностью. Таким образом, высокий уровень Д-димера и ожирение связаны со степенью развивающейся ДН и сопряжены с риском летального исхода. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния возраста, пола, характера сердечно-сосудистой патологии на прогностическое значение Д-димера и ИМТ.

Глава 18. Анализ показателей, характеризующих наличие лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ИБС

Цель - оценить распространённость лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ИБС и определить взаимосвязь лептинорезистентности с клинико-анамнестическими и антропометрическими факторами.

Материал и методы. Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета НИИ КПССЗ. В исследование включено 234 пациентов, 114 пациентов с острым ИМ и 120 пациентов с хронической ИБС. Критериями включения служили наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику, наличие показаний к коронарному шунтированию (по данным коронарографии) у пациентов с хронической ИБС, мужской пол, возраст пациента до 75 лет, согласие пациента на проведение исследования. Критериями исключения - отказ пациента от проведения исследования, возраст пациента более 75 лет, ИМ, осложнившийся ЧКВ или АКШ, наличие СД 1 и 2 типа, клиника стенокардии IV ФК и ХСН III ФК (NYHA) и выше, декомпенсация ХСН, неконтролируемая АГ, наличие клинически значимой сопутствующей патологии. Оценка наличия факторов риска ИБС была проведена по следующим критериям. Артериальная гипертензия была определена как систолическое артериальное давление более 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление более 90 мм рт. Дислипидемия – как ранее обнаруженное повышение общего холестерина в сыворотке (более 200 мг/дл), триглицеридов (более 200 мг/дл) или холестерина ЛПНП (более 150 мг/дл), зарегистрированных в течение как минимум 1 года, или использование гиполипидемических средств. Курение классифицировано как курильщики на момент обследования, бывшие курильщики, текущий статус курения был определен как курение по крайней мере 1 сигареты в день. Были определены антропометрические показатели, рассчитан ИМТ. Поражение коронарного русла оценивали с помощью коронароангиографии. Средний возраст пациентов с острой формой ИБС составил 60 лет (57,0;71,0), с хронической ИБС – 64 года (58,0;69,0). У обследованных лиц в обеих группах преобладающими анамнестическими факторами риска ССЗ явились АГ, курение, наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии. Ранее перенесенный ИМ наблюдался у 29,4% пациентов с ИМ и у 38,3%- с хронической ИБС. Более 60% пациентов имели избыточную массу тела и разную степень ожирения в обеих исследованных группах. Сохраненную ФВ ЛЖ имело около 65% пациентов с ИМ и почти 90% с хронической ИБС (таб. 41).

Таблица 41. Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов с острой и хронической формой ИБС

| Признак | Пациенты с острой формой ИБС n=114 | Пациенты с хронической формой ИБС n=120 |
|---|---------------------------------------|--|
| Возраст, лет | 60 (57,0-71,0) | 64 (58,0-69,0) |
| Анамнез | | |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии | 52 (45,6%) | 57 (47,5%) |
| Курение | 58 (50,8%) | 90 (75%) |
| АГ в анамнезе | 102 (89,9%) | 102 (87,6%) |
| Дислипидемия в анамнезе | 25 (21,9%) | 31 (25,8%) |
| ИМ в анамнезе | 33 (29,4%) | 46 (38,3%) |
| ХИГМ, ОНМК, ТИА в анамнезе | 8 (7%) | 12 (10%) |
| ИМТ | | |
| - до 25 кг/м ² | 38 (33,3%) | 35 (29,2%) |
| - 25,0-29,9 кг/м ² | 54 (47,4%) | 61 (50,8%) |
| - 30,0-39,9 кг/м ² | 22 (19,3%) | 24 (20,0%) |
| Поражение коронарного русла | | |
| 1-сосудистое поражение КА | 64 (56,1%) | 9 (7,5%) |
| 2-сосудистое поражение КА | 35 (30,7%) | 18 (15%) |
| Многососудистое поражение КА | 15 (13,2%) | 93 (77,5%) |
| Функциональная активность ЛЖ | | |
| ФВ ЛЖ >50% | 74 (64,9%) | 106 (88,4%) |
| 40-49% | 34 (29,8%) | 10 (8,3%) |
| <40% | 6 (5,3%) | 4 (3,3%) |

У пациентов с острой формой ИБС из особенностей развившегося ИМ - преобладание Q-образующего ИМ и равные доли поражения передней и задней стенки левого желудочка. Более 80% пациентов с ИМ имели I класс острой СН, почти 9% - II класс, кардиогенный шок наблюдался у 4,4% пациентов (таб. 42).

Таблица 42. Особенности ИМ и острой СН у пациентов с острой формой ИБС.

| | абс | % |
|-------------------------|-----|------|
| ИМ | | |
| Q-образующий | 96 | 84,2 |
| Q-необразующий | 18 | 15,8 |
| Локализация ИМ: | | |
| – передняя стенка ЛЖ | 50 | 43,9 |
| – задняя стенка ЛЖ | 55 | 48,2 |
| – задняя стенка ЛЖ и ПЖ | 9 | 7,9 |
| Острая СН | | |
| Класс Killip | | |
| I | 99 | 86,9 |
| II | 10 | 8,7 |
| III | 0 | 0 |
| IV | 5 | 4,4 |

У пациентов с хронической ИБС отсутствовала ХСН у почти 6% пациентов, более 80% имели II ФК ХСН (таб.43).

Таблица 43. Особенности ХСН у пациентов с хронической формой ИБС.

| | абс | % |
|----------------|-----|------|
| Отсутствие ХСН | 7 | 5,8 |
| I ФК | 10 | 8,4 |
| II ФК | 103 | 85,8 |

Содержание лептина, его растворимого рецептора в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы BioVendor (США) и eBioscience (Австрия) у пациентов с ИМ в госпитальном периоде и пациентов с хронической формой ИБС, госпитализированных ИСЛ рассчитывали, как отношения концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100. ЛР в сыворотке крови фиксировали при уровне лептина > 6,45 нг/мл и ИСЛ >25 [122].

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10», «SPSS 17.0 for Windows», GraphPad Prism 8.00 для Windows (Сан-Диего, США). Количественные признаки будут представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных значений (%), количественные данные – в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25; Q75). С целью оценки различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп с отличным от нормального распределением был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с ИМ в целом по группе в течение всего периода наблюдения отмечались повышенные уровни лептина относительно референтного интервала 2,0-5,6 нг/мл. Так, на 1-е и 12-е сутки заболевания уровень лептина у пациентов с ИМ составил 11,6 [6,6;20,5] нг/мл и 11,5 [5,4;13,9] нг/мл. Содержание рецептора лептина не выходило за пределы референтного интервала и составило 40,8 [28,8;46,1] нг/мл в 1-е сутки ИМ и 34,8 [27,1;46,6] нг/мл на 12-е сутки соответственно. ИСЛ в госпитальном периоде ИМ составил на 1-е сутки ИМ 32,7 [14,3;70,5], на 12-е сутки 31,9 [16,2;64,5].

У пациентов с хронической ИБС наблюдалась аналогичная картина с пациентами с острой формой ИБС. Уровень лептина составил 14,64 [4,4;18,7] нг/мл, содержание рецептора лептина – 34,8 [27,5;48,8] нг/мл. ИСЛ в период наблюдения у пациентов с хронической формой ИБС был равен 32,1 [12,6;69,0]. Распространённость ЛР при ИМ составила 64% при делении пациентов на группы с наличием ЛР и без ЛР, при хронической ИБС – 56,2%. Наличие ЛР у пациентов с ИМ было ассоциировано с наличием факторов риска ССЗ, таких как наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, АГ, дислипидемия. Пациенты обеих групп имели избыточную массу тела, однако пациенты с ЛР имели различную степень ожирения в отличие от пациентов без ЛР. Q-образующий ИМ статистически значимо чаще наблюдался в группе пациентов с наличием ЛР. При анализе локализации ИМ, у пациентов с наличием ЛР наиболее часто встречалось поражение передней стенки левого желудочка, у пациентов без ЛР – равные доли задней и передней стенки. Частота встречаемости ИМ задней локализации с захватом ПЖ статистически значимо выше в группе пациентов с ЛР. Низкая ФВ ЛЖ чаще встречалась в группе пациентов с наличием ЛР (таб.44).

Таблица 44. Клинико-anamнестическая и антропометрическая характеристика пациентов с ЛР и без ЛР у пациентов с острой формой ИБС.

| Признак | Пациенты с ЛР (n=73) | Пациенты без ЛР (n=41) | p |
|---|-------------------------|---------------------------|-------|
| Анамнез | | | |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии | 39 (53,4%) | 13 (31,7%) | 0,02 |
| Курение | 36 (49,3%) | 22 (53,6%) | 0,75 |
| Артериальная гипертензия в анамнезе | 72 (98,6%) | 30 (73,2%) | 0,002 |
| Дислипидемия в анамнезе | 20 (26,0%) | 5 (12,2%) | 0,01 |
| ИМ в анамнезе | 21 (28,8%) | 12 (29,3%) | 0,95 |
| ХИГМ, ОНМК, ТИА в анамнезе | 2 (2,7%) | 1 (2,4%) | 0,97 |
| ИМТ | | | |
| - до 25 кг/м ² | 16 (21,9%) | 22 (53,7%) | 0,001 |
| - 25,0-29,9 кг/м ² | 35 (52,0%) | 19 (46,3%) | 0,35 |
| - 30,0-39,9 кг/м ² | 22 (30,1%) | 0 (0%) | 0,001 |
| Функциональная активность ЛЖ | | | |
| ФВ, % | | | |
| ≥50% | 40 (54,8%) | 34 (83,0%) | 0,001 |
| 40-49% | 28 (38,4%) | 6 (14,6%) | 0,02 |
| <40% | 5 (6,8%) | 1 (2,4%) | 0,01 |
| ИМ | | | |
| Q-образующий | 65 (89,1%) | 31 (75,7%) | 0,04 |
| Q-необразующий | 8 (10,9%) | 10 (24,3%) | 0,03 |
| Локализация ИМ: | | | |
| – передняя стенка ЛЖ | 34 (46,6%) | 16 (39%) | 0,03 |
| – задняя стенка ЛЖ | 30 (41,1%) | 25 (61%) | 0,01 |
| – задняя стенка ЛЖ и ПЖ | 9 (12,3%) | 0 (0%) | 0,001 |
| ОСН | | | |
| Класс Killip | | | |
| I | 62 (84,9%) | 37 (90,2%) | 0,42 |
| II | 8 (11%) | 2 (4,9%) | 0,27 |
| IV | 3 (4,1%) | 2 (4,9%) | 0,84 |

* — статистически значимые различия между группами пациентов с наличием ЛР и без ЛР, p<0,05.

ЛР у пациентов с ИМ была чаще ассоциирована с многососудистым поражением коронарного русла (рис.32).

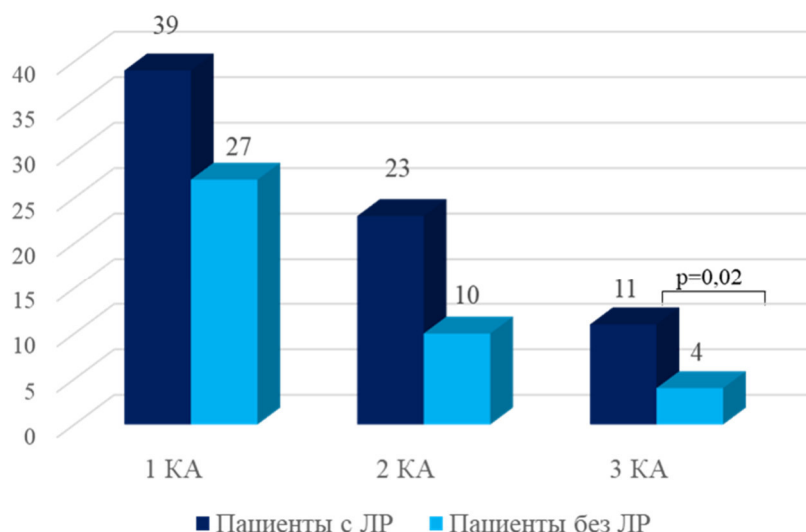


Рисунок 32. Характеристика поражения коронарного русла пациентов с ИМ.

При хронической ИБС у пациентов с наличием ЛР наиболее часто встречались такие факторы сердечно-сосудистого риска как отягощённая наследственность, АГ, дислипидемия. Избыточная масса тела была характерна для обеих групп. Однако ожирение различной степени статистически значимо чаще наблюдалось в группе пациентов с ЛР по сравнению с пациентами без ЛР. Критическое снижение фракции выброса, ФВ менее 40%, было характерно для пациентов с наличием ЛР. В тяжести ХСН статистически значимых различий не наблюдалось (таб. 45).

Таблица 45. Клинико-anamнестическая и антропометрическая характеристика пациентов с ЛР и без ЛР у пациентов с хронической ИБС.

| Признак | Пациенты с ЛР (n=81) | Пациенты без ЛР (n=39) | p |
|---|-------------------------|---------------------------|-------|
| Анамнез | | | |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии | 44 (54,3%) | 13 (33,3%) | 0,03 |
| Курение | 61 (75,3%) | 29 (74,4%) | 0,9 |
| Артериальная гипертензия в анамнезе | 73 (90,1%) | 29 (74,4%) | 0,03 |
| Дислипидемия в анамнезе | 20 (24,7%) | 6 (15,4%) | 0,03 |
| ИМ в анамнезе | 33 (46,2%) | 12 (33,3%) | 0,29 |
| ОНМК, ТИА в анамнезе | 8 (9,9%) | 4 (10,3%) | 0,79 |
| ИМТ | | | |
| - до 25 кг/м ² | 13 (16,0%) | 17 (43,6%) | 0,01 |
| - 25,0-29,9 кг/м ² | 39 (48,2%) | 20 (51,3%) | 0,75 |
| - 30,0-39,9 кг/м ² | 29 (35,8%) | 2 (5,1%) | 0,002 |
| Функциональная активность ЛЖ | | | |

| | | | |
|----------------|------------|------------|------|
| ФВ, % | | | |
| ≥50% | 71 (87,6%) | 35 (89,7%) | 0,73 |
| 40-49% | 6 (7,4%) | 4 (10,3%) | 0,61 |
| >40% | 4 (4,9%) | 0 (0%) | 0,01 |
| ХСН | | | |
| Отсутствие ХСН | 4 (4,9%) | 3 (7,7%) | 0,55 |
| ХСН I ФК | 5 (6,2%) | 5 (12,8%) | 0,22 |
| ХСН II ФК | 72 (88,9%) | 31 (79,5%) | 0,17 |

Многососудистое поражение коронарного русла статистически значимо чаще наблюдалось в группе пациентов с наличием ЛР по сравнению с пациентами без ЛР при хронической ИБС (рис 33).

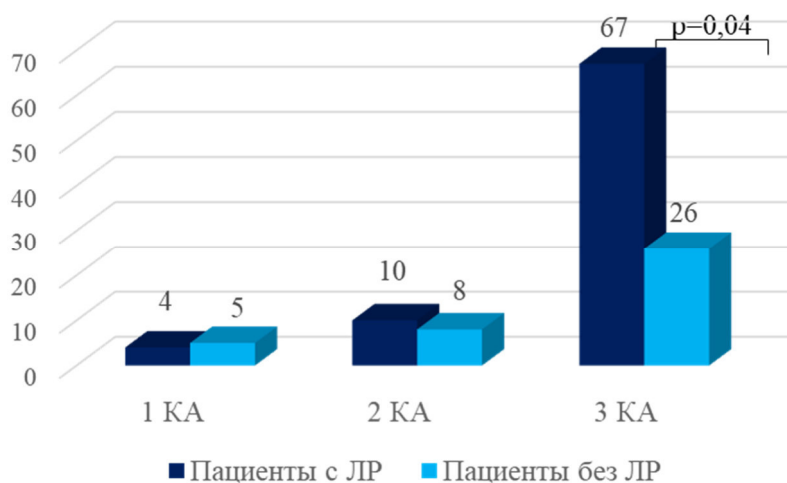


Рисунок 33. Характеристика поражения коронарного русла пациентов с хронической ИБС.

Обсуждение. В настоящее время в научной литературе существует критично мало данных направленных на изучение частоты встречаемости резистентности к лептину при ИБС. Однако актуальность этого вопроса несомненна, поскольку оценка ЛР при ССЗ позволит в будущем снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, остается открытым вопрос по выбору критериев оценки ЛР. На сегодняшний день не существует общепринятого метода, позволяющего установить наличие ЛР, как нет и единого правила для его выбора. Одним из подходов в диагностике ЛР является наличие повышенного уровня лептина. Многие авторы считают, что гиперлептинемия является свидетельством нечувствительности к лептину и служит косвенным признаком ЛР. Предполагается, что высокий уровень лептина обусловлен нарушением связи между лептином и его рецепторами вследствие чего и развивается ЛР. Однако повышенный уровень лептина, может лишь характеризовать концентрацию гормона, продукция которого увеличивается, а изменения, в действии которого могут быть или не быть первичными [123]. Вторым подходом является оценка инсулина. Этот метод позволяет оценить

взаимоотношение лептина к рецептору и отражает функциональную активность лептина [124]. В настоящем исследовании были использованы оба критерия. Так по нашим данным частота выявления ЛР составила 64% в госпитальном периоде ИМ и 56,2% при хронической ИБС.

Одной из причин высокой распространенности ЛР как в госпитальном периоде ИМ, так и у пациентов с хронической ИБС, имеющих показания к АКШ, может быть избыточная масса тела, поскольку основным источником лептина является жировая ткань [125]. Связанное с ожирением увеличение адипоцитов приводит к ускоренной секреции лептина, приводящей к более высоким уровням лептина [124]. Несмотря на рост концентрации лептина, ожирение вероятно способствует ряду клеточных процессов, которые ослабляют передачу сигналов лептина и приводят к развитию ЛР [126].

Одним из возможных объяснений взаимосвязи ЛР с АГ, может быть повышенный уровень лептина, при ЛР, который способствует активации симпатических нервов, несмотря на резистентность к метаболическим действиям гормона при ожирении [127]. Лептин запускает афферентные импульсы, возникающие в жировой ткани, которые действуют через центральную нервную систему, включающую паравентрикулярное ядро, вызывая активацию симпатической нервной системы. Физиологическими последствиями этой симпатической активации сердца и почек являются активация ренин-ангиотензиновой системы, задержка натрия и как следствие повышение АД [128].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что у пациентов с ЛР статистически значимо чаще встречается дислипидемия. В настоящее время существуют противоречивые данные о взаимосвязи между ЛР и липидным профилем. В ряде исследований не выявлено связи маркеров ЛР с показателями липидного метаболизма [129]. Другие исследования показали значительную положительную корреляцию между уровнем лептина и триглицеридов [130]. Несмотря на значительный интерес, эффекты резистентности к лептину на метаболизм липидов *in vivo* остаются плохо изученными.

Наши данные об взаимосвязи ЛР с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистой патологии подтверждаются и в других исследованиях [131]. Так, Thomas K. Makris с соавт. установили, что пациенты, имеющие ИБС в семейном анамнезе, имеют более высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой.

Пациенты с наличием ЛР с острой формой ИБС, статистически чаще имели сниженную ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без ЛР. Одним из объяснений данного явления, может быть, более тяжелое повреждение ЛЖ у пациентов с ЛР, на это указывает преобладание поражения передней стенки ЛЖ и Q-необразующего ИМ. Кроме того, гемодинамические эффекты повышенного уровня лептина, такие как повышение частоты

сердечных сокращений и артериального давления в покое, обычно увеличивают нагрузку на миокард за счет активации симпатической нервной системы [132]. Пациенты с наличием ЛР статистически чаще имеют различную степень ожирения. Повышенный уровень лептина может действовать синергически с другими факторами, связанными с ожирением, такими как гипергликемия, воспаление и окислительный стресс, ускоряя развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, приводя как следствие снижению ФВ [133].

ЛР была ассоциирована с многососудистым поражением коронарного русла, как при острой, так и при хронической формах ИБС. Данные результаты отражены и в других исследованиях [134]. Jen-Pi Tsai с соавт. показали, что повышенный уровень лептина в плазме положительно коррелировал с общим количеством стенозированных КА пациентов с ИБС. Кроме того, исследования *in vitro* с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека продемонстрировали, что повышенный уровень лептина вызывает хронический окислительный стресс в эндотелиальных клетках, что может способствовать атерогенным процессам и способствовать развитию сосудистой патологии [135]. Повышенный уровень лептина также может стимулировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов и вызывать кальцификацию сосудистых клеток, тем самым способствуя формированию и развитию сосудистых поражений [123].

Заключение: для пациентов с острой и хронической формой ИБС характерно высокая распространенность ЛР. Между группами с ИМ и хронической ИБС не выявлено статистически значимых различий в распространенности ЛР. ЛР ассоциирована с такими клинико-anamnestическими и антропометрическими факторами как отягощенная наследственность, АГ, дислипидемия, высокий ИМТ, сниженная ФВ, многососудистое поражение коронарного русла как при острой, так и при хронической форме ИБС.

Глава 19. Определение наличия лептинорезистентности в жировой ткани различной локализации (подкожной, эпикардиальной и периваскулярной) у пациентов с ИБС. Оценка взаимосвязи лептинорезистентности локальных жировых депо сердца и сосудов с факторами риска ИБС

Цель - оценить наличие лептинорезистентности локальных жировых депо сердца и определить взаимосвязь лептинорезистентности в жировой ткани с факторами риска ИБС.

Материал и методы. Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета НИИ КПССЗ. В исследование включено 120 пациентов с хронической ИБС с ИМ в анамнезе, без нарушений углеводного обмена, которым планировалось проведение АКШ. В группу сравнения включено 50 добровольцев с врожденными (ВПС, недостаточность аортального клапана, n=30) и приобретенными пороками сердца (ППС, на фоне ревматической болезни сердца, стеноз митрального клапана, n=20), которым планировалось проведение вмешательства на клапанах сердца. Среди больных с ИБС значительно чаще регистрировалась отягощенная наследственность по ИБС, а так же ИМ в анамнезе, дислипотеинемия, артериальная гипертензия (АГ), по сравнению с больными имеющими пороки сердца (p<0,05). ИБС ассоциировалось с многососудистым поражением коронарного русла (таб. 54). По результатам антропометрии ИМТ у пациентов с ИБС был статистически значимо выше, чем у пациентов с пороками сердца. Количество больных с нормальной массой тела среди пациентов с ИБС составило 29,2%, а среди пациентов с пороками сердца – 50% больных (p=0,02). Избыточная масса регистрировалась у 50,8% и 41,7%, соответственно, среди больных с ИБС и без нее. Диагноз ожирение был верифицирован у 20% пациентов с ИБС, против 8,3% у больных с пороками сердца (p=0,03) (таб.46).

Таблица 46. Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов с хронической формой ИБС и пациентов с пороками сердца.

| Признак | Пациенты с хронической формой ИБС n=120 | Пациенты с пороками сердца n=50 |
|---|--|------------------------------------|
| Возраст, лет | 64 (58,0-69,0) | 65 (55,0-72,0) |
| Анамнез | | |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии | 57 (47,5%) | 16 (32%) |
| Курение | 90 (75%) | 36 (75%) |
| АГ в анамнезе | 102 (87,6%) | 35 (72,9%) |
| Дислипидемия в анамнезе | 31 (25,8%) | 8 (16,7%) |

| | | |
|-------------------------------|------------|------------|
| ИМ в анамнезе | 46 (38,3%) | 4 (8,3%) |
| ХИГМ, ОНМК, ТИА в анамнезе | 12 (10%) | 4 (8,3%) |
| ИМТ | | |
| - до 25 кг/м ² | 35 (29,2%) | 24 (50%) |
| - 25,0-29,9 кг/м ² | 61 (50,8%) | 20 (41,7%) |
| - 30,0-39,9 кг/м ² | 24 (20,0%) | 4 (8,3%) |
| Поражение коронарного русла | | |
| 1-сосудистое поражение КА | 9 (7,5%) | 0 (0%) |
| 2-сосудистое поражение КА | 18 (15%) | 0 (0%) |
| Многососудистое поражение КА | 93 (77,5%) | 0 (0%) |

Во время проведения операции коронарного шунтирования были получены биоптаты от 3 до 5 г подкожной, эпикардальной и периваскулярной жировой ткани человека (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ, соответственно), которые служили источником изолированных адипоцитов. Образцы ПЖТ были забраны из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, ЭЖТ – из правых отделов сердца, ПВЖТ – в области восходящей части аорты. Полученные образцы жировой ткани были помещены в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (SigmaAldrich, США) с добавлением пенициллина (100 U/L), стрептомицина (100 мг/мл), гентамицина (50 мкг/мл) и доставлены в лабораторию. Изоляцию адипоцитов из жировой ткани проводили в стерильных условиях по методике Carswell и др. Изолированные адипоциты культивировали в течение 1 суток. Со дна лунок аккуратно была забрана среда до начала и через сутки культивирования для последующего определения концентрации чувствительного лептина, рецептора лептина иммуноферментным методом с использованием наборов фирм Mediagnost (Германия) и eBioscience (Австрия). Был рассчитан ИСЛ, как отношения концентрации лептина (мг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (мг/мл), умноженное на 100. У обследованных пациентов была зарегистрирована АГ, определяемая как систолическое артериальное давление (АД) >140 мм рт.ст., диастолическое АД >90 мм рт.ст. Дислипидемию определяли как ранее зафиксированное в течение как минимум 1 года повышение общего холестерина в сыворотке >200 мг/дл, триглицеридов >200 мг/дл или холестерин липопротеинов низкой плотности >150 мг/дл, или применение гиполипидемических средств. Текущий статус курения был определен как курение по крайней мере 1 сигареты в день в прошлом году.

Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Ла-Хойя, Калифорния, США) и программного обеспечения Statistica 10.0 (Dell Software, Inc., Раунд-Рок, Техас, США). Критерий Колмогорова-Смирнова использовался

для проверки нормальности распределения данных. Данные не были нормально распределены. Поэтому использовались непараметрические методы. Данные были представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q1; Q3). Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Три независимые группы сравнивали с помощью критерия Краскала-Уоллиса по рангам с последующим попарным сравнением с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты. Для определения наличия ЛР был оценен уровень лептина и рецептора лептина с расчетом ИСЛ в секрете адипоцитов различных жировых депо. Было установлено, что содержание лептина в клеточной культуре эпикардиальных адипоцитов у пациентов обеих групп (как с ИБС, так и с пороками сердца) была максимальной по сравнению с адипоцитами другой локализации, что свидетельствует о высокой секреции лептина адипоцитами ЭЖТ при ССЗ. При этом у пациентов с ИБС содержание лептина в супернатанте клеточной культуры ЭЖТ превышало аналогичный показатель лиц с пороками в 1,9 раза (рис. 33). В адипоцитах ПВЖТ пациентов обеих групп наблюдалась наименьшая секреция лептина по сравнению с культурами адипоцитов другой локализации. Так, у пациентов с ИБС концентрация лептина в супернатанте клеточной культуры адипоцитов периваскулярной жировой ткани была ниже аналогичного показателя в ЭЖТ в 1,1 раза, и у пациентов с пороками сердца концентрация лептина в супернатанте периваскулярных адипоцитов была ниже в 1,5 раза концентрации лептина в ЭЖТ. Обращает на себя внимание, что секреция лептина в супернатанте периваскулярных адипоцитов основной группы (с ИБС) превышала изучаемый показатель группы сравнения (пороки сердца). Статистически значимых различий концентрации лептина в культуре адипоцитов ПЖТ между пациентами основной группы (с ИБС) и группы сравнения (с пороками сердца) не выявлено (рис. 34).

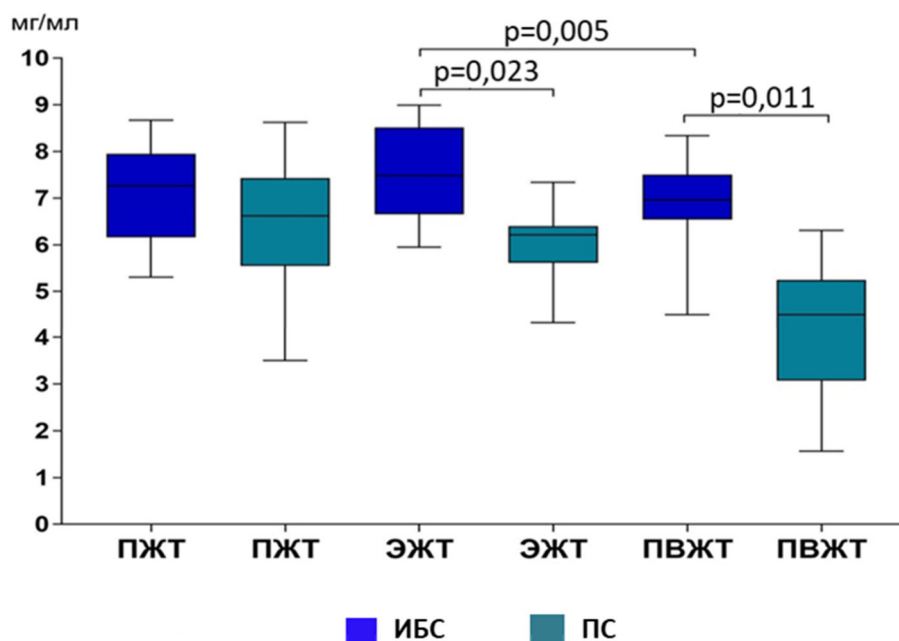


Рисунок 34. Уровень лептина в секрете адипоцитов различной локализации у пациентов с ИБС и пороками сердца.

В секрете адипоцитов ЭЖТ у пациентов с ИБС выявлены более низкие уровни рецептора лептина в 1,7 раза по сравнению с пациентами с пороками сердца (рис.34). Содержание рецептора лептина в ПВЖТ у пациентов обеих групп было максимальным по сравнению с адипоцитами другой локализации. При этом у пациентов с ИБС содержание рецептора лептина в супернатанте клеточной культуры ПВЖТ не имело статистически значимых различий при сравнении с пациентами с пороками сердца. У пациентов с ИБС уровень рецептора лептина в супернатанте клеточной культуры адипоцитов ПЖТ был ниже аналогичного показателя у пациентов с пороками сердца в 2,4 раза (рис. 35).

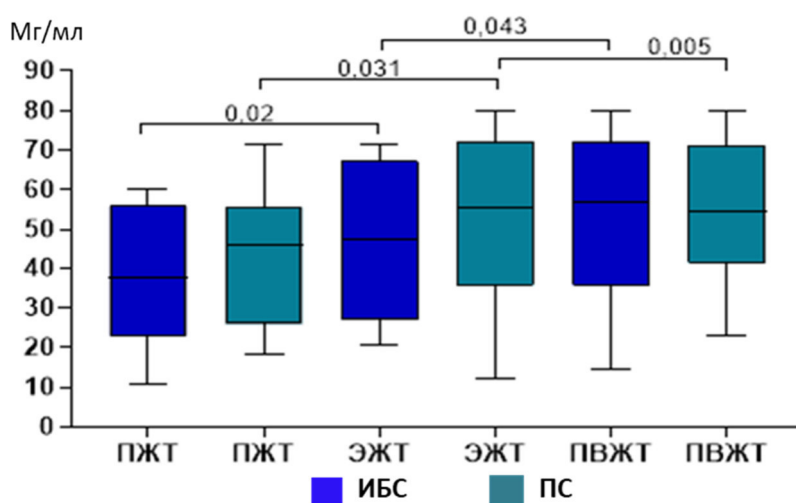
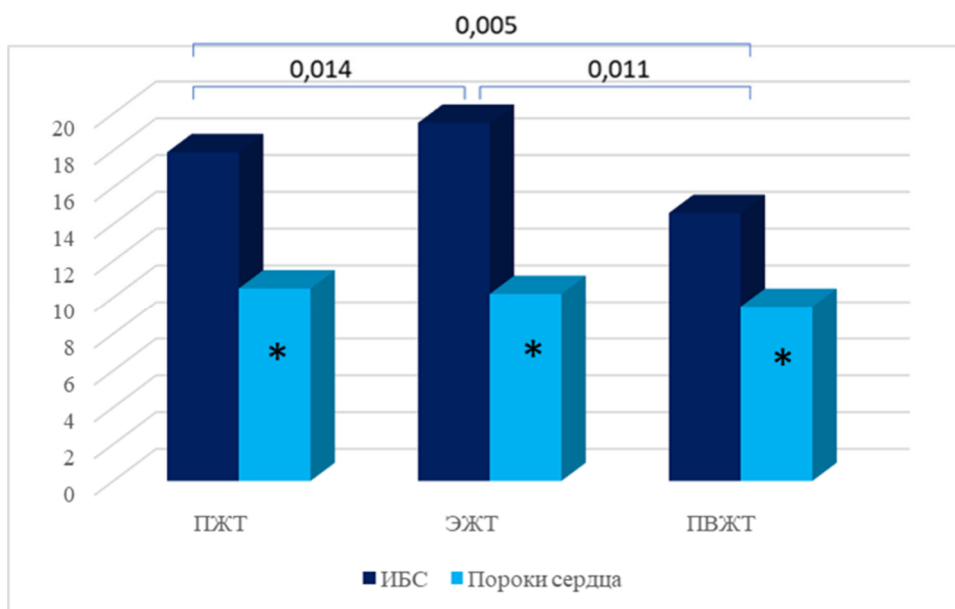


Рисунок 35. Уровень растворимого рецептора лептина в секрете адипоцитов различной локализации у пациентов с ИБС и пороками сердца.

На основании полученных данных был рассчитан ИСЛ. ЛР фиксировали при статистически значимом увеличении ИСЛ относительно пациентов с пороками сердца. Так у пациентов с ИБС ИСЛ в супернатанте клеточной культуры ПЖТ составил 17,9 [15,2; 19,8], в ЭЖТ -19,9 [17,3; 22,9], и превышал аналогичный показатель лиц с пороками в 1,7 раза и 2,1 раз соответственно (рис.36)



* — статистически значимые различия между ИБС и ПС, $p < 0,05$

Рисунок 36. ИСЛ адипоцитов различной локализации у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Для адипоцитов ПВЖТ был характерен самый низкий ИСЛ 13,3 [11,1;16,7] по сравнению с ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС. Однако ИСЛ ПВЖТ был статистически значимо выше в группе пациентов с ИБС при сравнении с группой пороков сердца в 1,3 раза.

При дальнейшей работе нами были сопоставленные значения ИСЛ в адипоцитах различной локализации у пациентов с ИБС и факторов риска. У лиц с ИБС и АГ ИСЛ в ЭЖТ превышал показатель пациентов без АГ в 1,7 раза, в то время как в ПЖТ и ПВЖТ не отличались (рис.37).

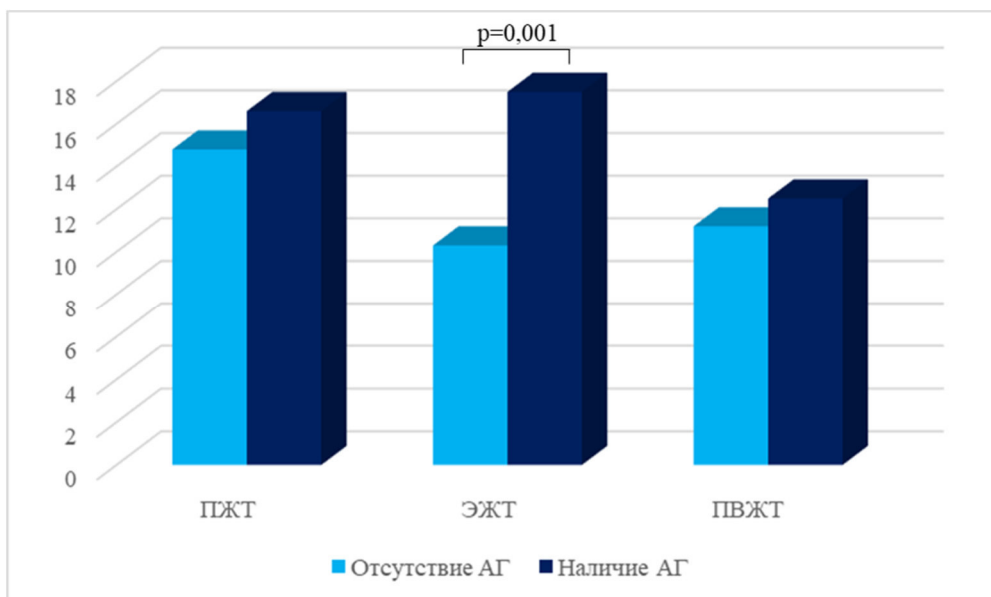


Рисунок 37. ИСЛ адипоцитов различных жировых депо у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия АГ.

Длительность АГ более 20 лет ассоциировалась с увеличением ИСЛ во всех типах ЖТ относительно лиц со стажем АГ ≤ 10 лет и 11–19 лет: в ПЖТ в 1,7 и 1,3 раза; в ЭЖТ – в 1,7 и 1,5 раза; в ПВЖТ – в 1,4 и 1,3 раза соответственно (рис. 38).

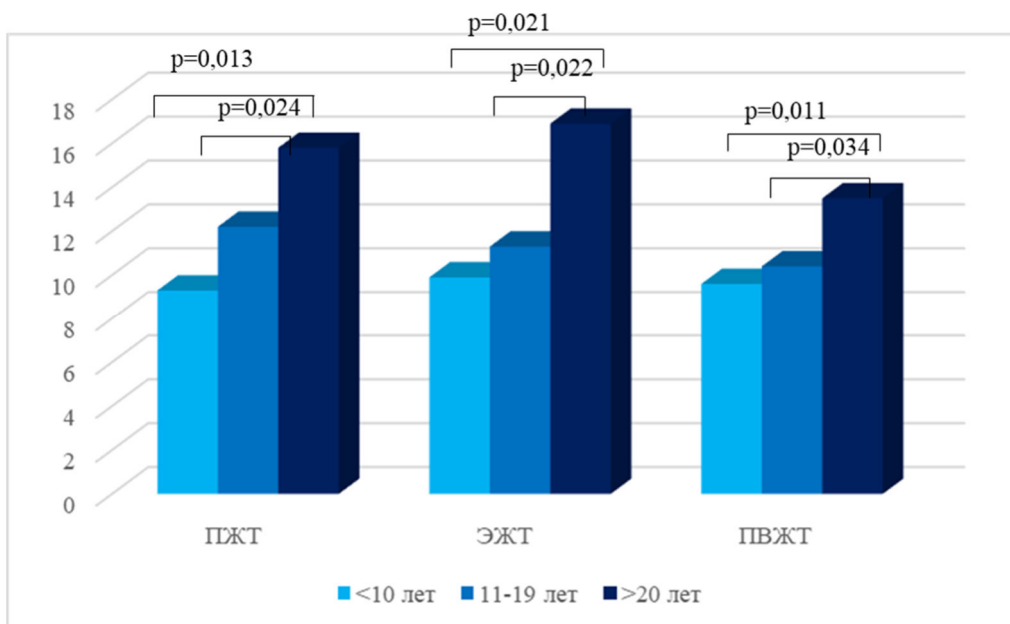


Рисунок 38. ИСЛ адипоцитов различных жировых депо у пациентов с ИБС в зависимости от стажа АГ.

ИСЛ во всех культурах адипоцитов не был взаимосвязан с дислипидемией у пациентов с ИБС.

Курящие пациенты с ИБС характеризовались повышенным ИСЛ в ПЖТ и ЭЖТ (в 1,6, $p=0,024$ и 1,8 раза, $p=0,003$, соответственно). В ПВЖТ статистически значимых

различий в ИСЛ в зависимости от факта наличия или отсутствия курения не выявлено (рис. 39).

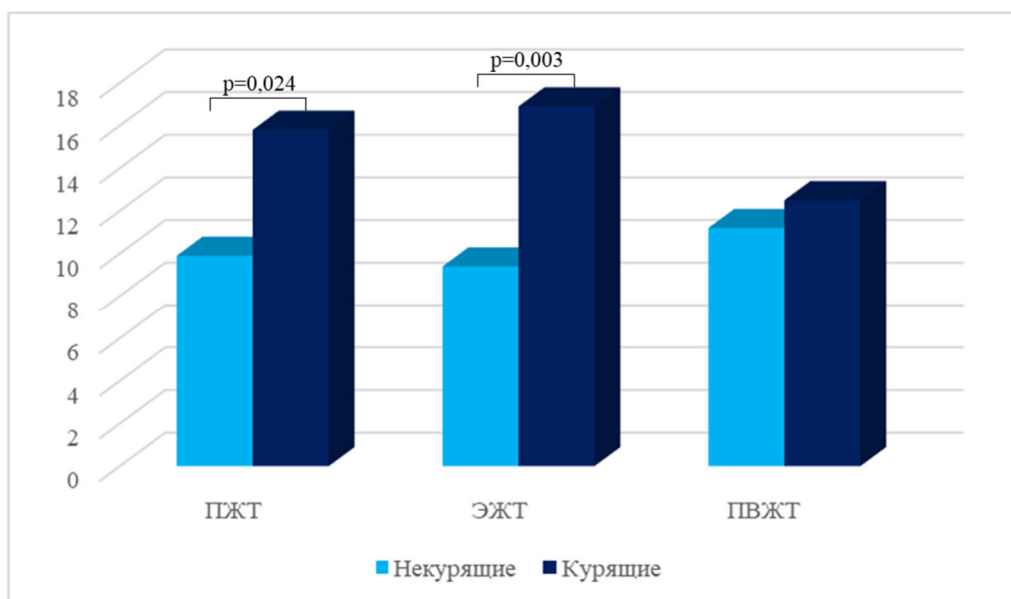


Рисунок 39. ИСЛ адипоцитов различных жировых депо у пациентов с ИБС в зависимости от статуса курения.

Обсуждение. Изучение ЛР локальных жировых депо и ее роли в патофизиологии ССЗ привлекает все больше внимания. Особый интерес представляет изучение резистентности к лептину в ЭЖТ и ПВЖТ, из-за непосредственной близости к очагу поражения – вокруг КА и предсердий [136, 137]. Однако такие исследования единичны, в связи с особенностями локализации и трудностями получения образцов ткани у человека. Кроме того, в большинство работ направлены на изучение экспрессии и секреции лептина и рецептора лептина. В настоящее время в научной литературе отсутствуют данные касающихся ИСЛ в адипоцитах различной локализации при ССЗ.

В результате нашего исследования было установлено, что пациенты с ИБС имеют статистически значимое увеличение содержания лептина в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ по сравнению с пациентами с пороками сердца. Кроме того, ЭЖТ независимо от нозологии заболевания характеризовались самой высокой концентрацией лептина в супернатанте. Повышенные уровни лептина в ЭЖТ были установлены и в других исследованиях. Так, Zhang T с соавт. установили, что экспрессия и концентрация лептина в ЭЖТ у пациентов с наличием ИБС статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием ИБС [138].

При изучении уровня рецептора лептина в секретоме адипоцитов различной локализации были выявлены следующие особенности. Пациенты с ИБС имели статистически значимое снижение рецептора в ПЖТ и ЭЖТ по сравнению с пациентами с пороками сердца. Снижение уровня растворимых рецепторов лептина у пациентов с ИБС

может быть как проявлением, так и причиной недостаточности механизма транспорта лептина в гипоталамус и, следовательно, нарушения его биологического действия [139].

Как следствие увеличения концентрации лептина и снижения рецептора лептина для пациентов с ИБС были характерны более высокие значения ИСЛ по сравнению с пациентами с пороками сердца. Однако в ЭЖТ у пациентов с ИБС наблюдался самый высокий ИСЛ. Можно предположить, что увеличение ИСЛ свидетельствует о нарушении взаимодействия в системе лептин–рецептор и отражает компенсаторные механизмы преодоления периферической лептинорезистентности [141]. Обнаруженные особенности секретомы эпикардиальных адипоцитов, характеризующиеся выраженным увеличением концентрации лептина и формированием ЛР, указывает на неблагоприятный метаболический потенциал данного депо.

На сегодняшний день изучение факторов, в том числе коморбидности, потенциально оказывающих влияние на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения. Поскольку атеросклероз и ИБС являются мультифакториальными заболеваниями, в развитие которых вносят свой вклад внешние факторы (курение, дислипидемия, АГ, малоподвижный образ жизни), необходимо дальнейшее изучение патогенетических взаимосвязей маркеров ЛР и основных факторов риска ССЗ.

По нашим данным ЛР была ассоциирована с наличием АГ в ЭЖТ. Кроме того, длительность АГ более 20 лет ассоциировалась с увеличением ИСЛ во всех типах ЖТ. Одним из возможных объяснений данного явления может быть высокий уровень лептина в секретоме адипоцитов пациентов с ИБС, что, учитывая возможный пролиферативный эффект лептина и влияние его на сосудистую проницаемость, может вносить вклад в прогрессирование данного заболевания [141].

В настоящем исследовании значимых различий ИСЛ в зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии не обнаружено. Хотя данные касающиеся ИСЛ в жировых депо и дислипидемии отсутствуют, есть данные о связи повышенного уровня лептина, одного из маркеров ЛР, и дислипидемии. Так, другие исследователи наблюдали статистически значимо более высокие уровни лептина в локальных жировых депо у пациентов с дислипидемией, положительную корреляцию лептина с общим холестерином и триглицеридами и атеросклеротической бляшкой, а также активацию экспрессии LER при повышении уровня триглицеридов [142].

Курящие пациенты с ИБС характеризовались повышенным ИСЛ в ПЖТ и ЭЖТ. В настоящее время в научной литературе нет данных, направленных на изучение повышения ИСЛ и факта курения. Однако существуют исследования, изучающие влияние никотина на

экспрессию и секрецию лептина *in vitro*. Уровни мРНК лептина существенно не отличались в течение первых 6 ч инкубации с никотином в культивируемых мышинных 3T3-L1 адипоцитах. При этом уровень мРНК лептина в мышинных клетках 3T3-L1 повышался в первый час, а затем снижался на 45% после 6-часовой инкубации с 0,5 мкг/мл никотина. Низкая доза никотина (0,05 мкг/мл) не влияла на мРНК лептина в клетках 3T3-L1. Наблюдаемое небольшое изменение уровней мРНК лептина в культивируемых клетках, инкубированных с никотином, и резкое снижение концентрации лептина в плазме при курении сигарет позволило предположить, что снижение концентрации лептина в плазме у курильщиков связано не с прямым воздействием никотина на экспрессию и секрецию лептина, а с косвенным воздействием катехоламинов [143], что требует дальнейшего изучения.

Заключение: для пациентов с ИБС характерно наличие ЛР в ЭЖТ и ПЖТ. Выявлены ассоциации традиционных ФР ССЗ, таких как АГ, длительность АГ, курение, с ЛР локальных жировых депо у пациентов с ИБС.

Глава 20. Гибридная реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла

В настоящее время чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) являются стандартными методами реваскуляризации миокарда. Коронарное шунтирование и ЧКВ как основные методы реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий имеют свои преимущества и недостатки.

Основное достоинство КШ перед ЧКВ является использование анастомоза левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) к ПНА, которое характеризуется удовлетворительной (свыше 95 %) проходимостью в течение 10 лет. Но в то же время, травматичность вмешательства и высокая вероятность различных периоперационных осложнений являются основными недостатками КШ. Еще один лимитирующий фактор КШ – частая окклюзия аутовенозных шунтов в отдаленном периоде. В отличие от артериальных кондуитов, аутовенозные шунты более склонны к атеросклеротической дегенерации.

В настоящее время многие исследования подтвердили эффективность и безопасность ЧКВ, а также удовлетворительные отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств. Основными преимуществами ЧКВ перед КШ являются: меньшая длительность пребывания в стационаре, низкий уровень инвазивности, быстрое восстановление, более низкая частота развития периоперационных осложнений и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или когнитивной дисфункции. Появление стентов с лекарственным покрытием (DES) привело к значимому снижению частоты рестенозов стентов, а, следовательно, и к потребности в повторной реваскуляризации. В настоящее время по частоте повторной реваскуляризации DES показывают сопоставимые результаты в сравнении с венозными шунтами и радиальными артериальными графтами.

Одной из причин возникновения гибридной коронарной реваскуляризации (ГКР) явилось потребность работать с использованием минимально инвазивных методов со снижением послеоперационного дискомфорта и риском развития количества раневых инфекций и частоты переливания крови, а также более коротким пребыванием в отделении интенсивной терапии. Другой предпосылкой для появления гибридной коронарной реваскуляризации явился тот факт, что по сравнению с голометаллическими стентами (BMS) DES значительно снижали частоту рестеноза, которая была примерно такой же или ниже, чем частота дисфункции венозных шунтов.

Методика ГКР предложена с целью объединения преимуществ ЧКВ и КШ и нивелирования их недостатков. На данный момент нет четких рекомендаций по ГКР для больных, подходящих как для выполнения многососудистого ЧКВ, так и для проведения КШ. Доказательством отсутствия единого мнения о месте ГКР стали европейские

рекомендации по миокардиальной реваскуляризации 2018 года, где выполнение гибридных коронарных вмешательств возможно лишь в особых случаях в центрах с большим опытом.

Материал и методы. Научная работа проводилась в рамках проспективного одноцентрового рандомизированного исследования, протокол которого отвечал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, количество групп наблюдения, а также анализируемые конечные точки были зарегистрированы на международном сайте клинических исследований: www.clinicaltrials.gov под названием HREVS («Hybrid REvascularization Versus Standards» <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699048>).

В течение трех лет с 2012 по 2015 годы в исследование отобрано 204 пациента с многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением ПНА и стабильными формами ИБС. В связи с отказом 49 больных участвовать в рандомизации, в исследование было включено 155 больных.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: в первую группу вошли 50 больных на процедуру КШ, во вторую 53 пациента на ЧКВ и в третью группу 52 пациента, отобранные на гибридную коронарную реваскуляризацию.

Первичная конечная точка:

- Резидуальная ишемия миокарда в 5 % по данным сцинтиграфии с фармакологической нагрузкой через 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Вторичные конечные точки:

- Значимые неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация миокарда и инсульт).
- «Отрицательная клиничко-анатомическая динамика для целевого сосуда» (комбинированная точка, включающая смерть пациента, рестеноз/тромбоз шунта или стента в сочетании с одним из клинических признаков: ИМ или повторная реваскуляризация, обусловленные целевым сосудом).
- Успех процедуры (клинический и ангиографический успех процедуры при отсутствии осложнений).
- Количество кровотечений по классификации BARC
- Длительность госпитализации
- Несостоятельность стента/шунта (стеноз более 50 % в месте имплантации стента и более 70 % в зоне наложения шунта)

Через 12 месяцев после одного из методов хирургической реваскуляризации миокарда планировалось проведение сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой для верификации резидуальной ишемии, а также контрольной коронарографии или коронарошунтографии. Отдаленные результаты оценивались в среднем через 4,5 года после вмешательства.

Результаты. Более чем в 90 % случаев в каждой из трех исследуемых групп была выполнена полная реваскуляризация миокарда (ЧКВ – 94,3 %, КШ – 94 % и ГКР – 92,3 %, $p=0,86$). В группе ГКР у 5 пациентов (9,6 %) отмечена конверсия на стернотомию с выполнением коронарного шунтирования. По частоте успеха (удовлетворительный кровоток по шунтам и стентированным артериям без осложнений во время процедуры) все три группы были сопоставимы (КШ – 94 %, ГКР – 92,3 % и ЧКВ – 96,2 %, $p=0,79$).

При сравнительном анализе в течение 30 дней достоверной разницы по показателям МАССЕ между тремя группами реваскуляризации миокарда не получено. По полноте реваскуляризации и успеху процедуры группы были сопоставимы. Статистически достоверное преимущество получено в группе ЧКВ по сравнению с группами КШ и ГКР по следующим показателям: частота кровотечений, длительность госпитализации и нетрудоспособности и необходимости в реабилитации.

В целях оценки безопасности трех методов реваскуляризации был введен и оценен показатель «совокупная объединенная точка безопасности», включающий в себя госпитальную летальность, частоту ИМ, ОНМК, тромбоза стента и/или шунта, повторную реваскуляризацию миокарда, значимые кровотечения (по классификации BARC 3–4 степени) и осложнения места доступа в госпитальный период времени. К осложнениям места доступа относились в группах КШ и ГКР раневые осложнения, такие как диастаз грудины, некроз кожи и подкожной клетчатки.

По показателям МАССЕ (смерть, ИМ, ОНМК, повторная реваскуляризация миокарда) группы между собой статистически не различались. По количеству кровотечений достоверное преимущество в группе ЧКВ, где значимых кровотечений, потребовавших переливания крови, не отмечалось, тогда как в группах КШ и ГКР их было соответственно 10 (20 %) и 5 (9,6 %), $p=0,001$. При сравнении КШ и ГКР по частоте кровотечений, разница была недостоверной ($p=0,14$). В группах ЧКВ и ГКР осложнений, связанных с доступом, не отмечались, в то время как при КШ зафиксировано 4, что составило 8 % ($p=0,01$).

Таким образом, совокупная объединенная точка безопасности была достоверно лучше в группе ЧКВ: (КШ – 34 %, гибрид – 15,4 % и ЧКВ – 3,8 %, $p=0,001$). При попарном сравнении ГКР была достоверно безопасней группы КШ ($p=0,03$), но в то же время уступала по безопасности группе ЧКВ ($p=0,04$).

Через 12 месяцев По показателю отрицательной динамики целевого сосуда группы между собой не отличались: КШ – 2 %, ГКР – 5,7 %, ЧКВ – 9,4 %, $p=0,26$. Схожие результаты в виде отсутствия значимых различий между группами получены по показателю «несостоятельность шунта/стента», $p=0,58$.

Таким образом, на годовом этапе наблюдения отмечается закономерное нарастание частоты главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Прежде всего, за счет двух летальных исходов по одному в группах КШ и ЧКВ. Однако по частоте смерти группы между собой не различались (КШ – 2 %, ГКР – 1,9 %, ЧКВ – 1,9 %, $p = 1,0$).

Оценка первичной конечной точки. По данным сцинтиграфии с фармакологической нагрузкой резидуальная ишемия более 5 % была выявлена в группе КШ у 4 больных (8 %), ГКР у 4 пациентов (7,7 %), в группе ЧКВ у 6 больных (11,3 %), $p=0,77$. По среднему размеру дефекта перфузии сравниваемые группы были сопоставимы (КШ – 6,7 %, гибридная коронарная реваскуляризация 6,4 %, ЧКВ 7,9 %, $p=0,46$).

Таким образом, по показателям первичной конечной точки (резидуальная ишемия миокарда при нагрузке по данным ОФЭКТ) наши данные соответствовали статистической гипотезе «non-inferiority», в том, что ГКР не уступает традиционным методам хирургической реваскуляризации миокарда: КШ и ЧКВ.

Отдаленные результаты ($55,5 \pm 17,8$ месяцев) удалось отследить в группе КШ у 46 из 50 больных (92 %), в группе ГКР у 47 из 52 больных (90,4 %) и в 92,5 % случаев (49 пациентов из 53) в группе ЧКВ. Средний срок наблюдения по группам составил: КШ ($54,4 \pm 15,2$ месяцев), гибридная коронарная реваскуляризация ($52,7 \pm 17,2$ месяцев), ЧКВ ($58,2 \pm 14,2$ месяцев, $p=0,5$). В отдаленном периоде наблюдения (4,5 года) все три метода хирургической реваскуляризации миокарда были сопоставимы по выживаемости, частоте главных неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, ОНМК, повторная реваскуляризация) и приверженности к рекомендованной медикаментозной терапии.

Заключение. Реваскуляризация миокарда у больных с ИБС повышает качество жизни и улучшает отдаленные результаты по сравнению с медикаментозной терапией. В течение последних десятилетий КШ и ЧКВ являются стандартными и наиболее распространенными методами реваскуляризации миокарда.

Методика ГКР предложена с целью объединения преимуществ ЧКВ и КШ и нивелирования их недостатков. В настоящее время нет четких рекомендаций по ГКР для больных, подходящих как для выполнения многососудистого ЧКВ, так и для проведения КШ. Доказательством отсутствия единого мнения о месте ГКР стали европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации 2018 года, где выполнение гибридных вмешательств возможно лишь в особых случаях в центрах с большим опытом.

Рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих три метода хирургической реваскуляризации миокарда (КШ, многососудистое ЧКВ и ГКР) на сегодняшний день нет. Определить место ГКР среди других методов реваскуляризации миокарда позволит лишь проведение проспективных рандомизированных исследований.

Для решения данной задачи впервые в мире выполнено рандомизированное проспективное исследование при стабильной ИБС и многососудистом поражении,

сравнивающее гибридную стратегию со стандартными способами реваскуляризации миокарда. Данное исследование было зарегистрировано на международном сайте клинических исследований: www.clinicaltrials.gov («Hybrid REvascularization Versus Standards» <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699048>) под названием HREVS, где в дальнейшем были опубликованы полученные результаты. Важная особенность проведенного исследования состояла в однотипных используемых DES второго поколения («Xience») в группах ЧКВ и ГКР, показавших свою эффективность с наибольшей в мире доказательной базой в многочисленных клинических многоцентровых исследованиях.

Для оценки любого хирургического метода лечения необходимо, прежде всего, проанализировать безопасность и эффективность в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

Для изучения безопасности ГКР с ЧКВ и КШ во время госпитального этапа в исследование была введен показатель «совокупная объединенная точка безопасности», включающий в себя: госпитальная летальность, ИМ, ОНМК, тромбоз стента и/или шунта, повторная реваскуляризация миокарда, значимые кровотечения (по классификации BARC 3–4 степени) и осложнения места доступа.

При анализе частоты значимых кровотечений получено достоверное преимущество в группе ЧКВ, где кровотечений, потребовавших переливания крови, не отмечалось, тогда как в группах КШ и ГКР их было соответственно 10 (20 %) и 5 (9,6 %), $p=0,001$. При сравнении КШ и ГКР по частоте значимых кровотечений, разница была недостоверной ($p=0,14$).

При оценке осложнений, связанных с местом доступа, выявлено 4 случая в группе КШ (8 %), при этом в группах ЧКВ и ГКР данного вида осложнения не отмечалось ($p=0,01$).

Таким образом, совокупная объединенная точка безопасности в госпитальный период была достоверно лучше в группе ЧКВ: (КШ – 34 %, ГКР – 15,4 % и ЧКВ – 3,8 %, $p<0,001$), тем не менее, при анализе показателей МАССЕ (смерть, ИМ, ОНМК, повторная реваскуляризация миокарда) группы между собой статистически не различались. Следует отметить, что ГКР была достоверно безопасней группы КШ ($p=0,03$), однако, уступила по безопасности группе ЧКВ ($p=0,04$) за счет ее малой инвазивности.

При анализе отдаленных результатов безопасность ГКР подтверждается при сравнении значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 4,5 года во всех трех группах хирургической реваскуляризации миокарда: КШ – 30,4 %, гибридная коронарная реваскуляризация – 31,9 %, ЧКВ – 38,8 %, $p=0,65$.

Таким образом, безопасность ГКР доказана, с одной стороны, невысокими и сопоставимы с КШ и ЧКВ цифрами МАССЕ в ближайшем и отдаленном периодах

наблюдения и с другой стороны, лучшими показателями совокупной объединенной точкой безопасности по сравнению с КШ, уступая по этому показателю ЧКВ в силу большей инвазивности.

Эффективность ГКР по сравнению с КШ и ЧКВ оценивалась по нескольким параметрам. По опыту многочисленных клинических исследований, сравнивающих результаты КШ и ЧКВ, показано, чтобы получить достоверную разницу по показателям МАССЕ, необходим объем выборки в несколько тысяч пациентов даже при принятии гипотезы «non-inferiority», что в рамках одноцентрового исследования невозможно.

В связи с этим на примере клинического исследования «COURAGE», где за первичную конечную точку взят показатель 5 % дефект перфузии по данным сцинтиграфии миокарда для оценки лечения между сравниваемыми группами, был произведен объем выборки исследования. При частоте ошибок первого типа в 5 % в одностороннем тесте с поправкой Бонферрони для сохранения 80 % мощности исследования при предполагаемой отсутствии разницы в процентном отношении ишемизированного миокарда на годовом периоде наблюдения между группами лечения в исследовании должно принять участие минимум по 50 пациентов в каждой из анализируемых групп.

По данным сцинтиграфии с фармакологической нагрузкой резидуальная ишемия более 5 % была выявлена в группе КШ у 4 (8 %) больных, ГКР у 4 (7,7 %) пациентов, в группе ЧКВ у 6 (11,3 %) больных, $p=0,77$. По среднему размеру дефекта перфузии сравниваемые группы были сопоставимы (КШ – 6,7 %, гибридная реваскуляризация 6,4 %, ЧКВ 7,9 %, $p=0,46$). Таким образом, по показателям первичной конечной точке (средний дефект перфузии при нагрузке по данным ОФЭКТ) наши данные соответствовали статистической гипотезе «non-inferiority», в том, что гибридная коронарная реваскуляризация не уступает традиционным методам хирургической реваскуляризации миокарда: КШ и ЧКВ.

Далее анализировался успех самой процедуры, определенный нами, как сочетание клинического и ангиографического успеха процедуры при отсутствии осложнений. По частоте успеха все три группы были сопоставимы (КШ – 94 %, ГКР – 92,3 % и ЧКВ – 96,2 %, $p=0,79$). Следует отметить, что высокий успех процедуры сочетался с более чем в 90 % случаев достижением полной реваскуляризацией миокарда в каждой из трех исследуемых групп (КШ – 94 %, ГКР – 92,3 % и ЧКВ – 94,3 %, $p=0,86$).

Эффективность хирургической реваскуляризации миокарда оценивается также по частоте повторной реваскуляризации миокарда. В течение 30-дневного периода в группах КШ и ЧКВ количество эпизодов повторной реваскуляризации не отмечалось, в группе ГКР

зафиксировано у двух (3,8 %) больных, $p=0,24$. К годовому периоду наблюдения суммарная частота повторной реваскуляризации составила в группе КШ – 0 %, гибридной коронарной реваскуляризации – 7,7 % в группе ЧКВ – 9,4 %, ($p=0,1$). В отдаленном периоде (4,5 года) частота повторной реваскуляризации закономерно увеличилась и составила в группе КШ (19,6 %), ГКР (19,1 %) и ЧКВ (22,4 %), ($p=0,9$). Таким образом достоверной разницы по частоте повторной реваскуляризации между сравниваемыми группами не получено, более того в отдаленном периоде в группе ГКР отмечена наименьшая частота повторной реваскуляризации миокарда.

Важным интегральным показателем оценки эффективности хирургической реваскуляризации миокарда является частота МАССЕ, включающей в себя смерть, ИМ, ОНМК, повторную реваскуляризацию миокарда. При сравнительном анализе в течение 30 дней достоверной разницы по показателям МАССЕ между тремя группами реваскуляризации не получено: группа КШ 3 (6 %), ГКР – 4 (7,7 %), в группе ЧКВ – 2 (3,8 %), $p=0,69$. На годовом этапе наблюдения отмечается закономерное нарастание частоты главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Количество МАССЕ составило соответственно 5 (10 %), 6 (11,5 %) и 8 (15,1 %) в группах КШ, ГКР и ЧКВ, при этом статистической разницы не получено ($p=0,72$). В отдаленном периоде наблюдения (4,5 года) отмечается дальнейшее увеличение частоты МАССЕ: КШ – 30,4 %, ГКР – 31,9 %, ЧКВ – 38,8 %, $p=0,65$. Таким образом, на всех этапах наблюдения (30 дней, 12 месяцев, 4,5 года) все три метода хирургической реваскуляризации миокарда были сопоставимы по частоте главных неблагоприятных кардиоваскулярных событий, что свидетельствует еще одним доказательством эффективности ГКР в сравнении с КШ и ЧКВ.

Эффективность ГКР подтверждена высокими показателями успеха процедуры и полнотой реваскуляризации в ближайшем послеоперационном периоде, частотой повторной реваскуляризации миокарда и показателями МАССЕ в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения, сопоставимыми с аналогичными показателями при КШ и ЧКВ.

Таким образом, в проведенном исследовании впервые в мире обоснованы безопасность и эффективность гибридной стратегии реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС и многососудистом поражении на основе сравнительного анализа в трех группах реваскуляризации в проспективном рандомизированном исследовании. Между сравниваемыми группами не получено достоверных различий по первичной и большинству вторичных конечных точек. По результатам проведенного исследования гибридная коронарная реваскуляризация может успешно использоваться у больных с показателем SYNTAX Score < 22 в лечении пациентов с множественным поражением венечных артерий с вовлечением ПНА и стабильными формами ИБС на основании отдаленных (более 4 лет наблюдения) результатов. Следует отметить, что гибридная коронарная реваскуляризация предполагает тесное взаимодействие интервенционных кардиологов и кардиохирургов, в связи с этим залог успеха данной методики будет лишь после коллегиального обсуждения показаний к ее выполнению с учетом клинических и ангиографических факторов.

Глава 21. Метод гибридной реваскуляризации миокарда и головного мозга с применением чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии

С каждым годом увеличивающееся число пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), ведущими проявлениями которого являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), занимают лидирующие позиции по смертности и инвалидизации населения, тем самым нанося значимый урон национальным экономикам [144]. Выбор тактики лечения пациента с атеросклерозом осуществляет мультидисциплинарная команда, состоящая из кардиологов, неврологов, кардиохирургов, рент- ген-хирургов, анестезиологов и при необходимости других профильных специалистов. Однако до сих пор нет единого мнения относительно оптимальной тактики лечения для данной когорты пациентов. В связи с высокой доказанной эффективностью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в изолированном варианте, их сочетание в лечении пациентов с МФА может иметь особую перспективу. Между тем, клинические рекомендации не дают регламента для такого подхода в лечении пациентов с МФА [145].

Гибридная реваскуляризация, сочетающая в себе открытое хирургическое и эндоваскулярное вмешательство в период одной госпитализации или одного дня, является одним из методов выбора в лечении данной когорты пациентов. Данная технология получила достаточно широкое распространение при лечении пациентов с поражением нескольких артериальных бассейнов, но нерешенными остаются вопросы, касающиеся места данной технологии при сочетанном поражении сонных и коронарных артерий (КА).

Данный метод обладает рядом важных преимуществ перед поэтапными вариантами реваскуляризации миокарда и головного мозга. Он не только позволяет в короткий интервал времени с использованием открытой и малоинвазивной хирургической техники выполнить коррекцию двух артериальных бассейнов, профилактируя развитие неблагоприятных ишемических событий головного мозга и миокарда [146], но и обладает рядом потенциальных преимуществ для пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с избыточной массой тела или тяжелым коморбидным фоном [147]. А единовременность коррекции сразу двух артериальных бассейнов за одну госпитализацию или даже один наркоз увеличивает доступность реваскуляризации и профилактирует влияние объективных и субъективных факторов на явку пациентов на очередной этап

лечения, в свою очередь, предотвращая развитие неблагоприятных событий со стороны головного мозга и миокарда.

Материал и методы. В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 2011 по 2017 гг. было выполнено 263 вмешательства по реваскуляризации миокарда и головного мозга с использованием ЧКВ и КЭЭ у пациентов с МФА с сочетанным поражением церебральных артерий и КА. Все пациенты были поделены на две группы в зависимости от выбранных стратегий лечения: 1-я группа – поэтапные вмешательства в различной последовательности (КЭЭ и ЧКВ КА) (n = 133); 2-я группа – гибридные вмешательства (КЭЭ + ЧКВ КА) (n = 130).

Выбор стратегии лечения определялся мультидисциплинарной командой с учетом лабораторных, инструментальных, ангиографических данных и показателей объективного осмотра, а также оценки поражения КА по шкале SYNTAX [149] и риска хирургического вмешательства по шкале EUROSCORE II [150]. Конечными точками исследования на госпитальном и отдаленном этапах (в среднем период составил 3–3,5 года) являлись такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК/ ТИА + повторная реваскуляризация миокарда). Перед эндоваскулярным вмешательством пациенты получали нагрузочную дозу антиагрегантной терапии (плавикс 300– 600 мг), а в послеоперационном периоде в обязательном порядке – двойную антитромбоцитарную терапию на протяжении 6 мес. (плавикс 75 мг + ацетилсалициловая кислота 75 мг).

Результаты. За весь госпитальный период летальных исходов в обеих группах зафиксировано не было. В отдаленном же периоде наблюдения количество летальных исходов в группе гибридов оказалось меньше, чем в группе поэтапных вмешательств почти в 1,5 раза. Таким образом, выживаемость в группе гибридной операции на протяжении 3,5 лет составила 89,6%, тогда как в группе поэтапных операций лишь 84,8% (p = 0,2). Подробно результаты представлены в публикации [148].

Для анализа факторов неблагоприятного прогноза и создания прогностической модели для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации головного мозга и миокарда с использованием ЧКВ и КЭЭ была построена модель бинарной логистической регрессии. Под неблагоприятным исходом понимали развитие у пациента одного или нескольких значимых кардиоваскулярных событий на протяжении периода наблюдения, включая смерть, ИМ, ОНМК, повторную незапланированную реваскуляризацию. В качестве метода использовался метод пошагового включения, оставляющий только наиболее значимые

факторы для прогноза. Первым этапом был выполнен анализ отношения шансов (OR-анализ) с выявлением факторов благоприятного (или неблагоприятного) исхода в общей выборке пациентов и для каждой группы по отдельности. Значения OR больше 1 указывали на увеличение шансов благополучного исхода, а меньше 1 – на снижение этого шанса под влиянием данного фактора.

Далее для каждой модели логистической регрессии был проведен ROC-анализ, на основании которого оценивались статистическая значимость и качество модели (площадь под ROC-кривой), определялись значения отсечения (cut-off) для факторов. В качестве «конечных точек» рассматривались такие события, как смерть, благоприятный (неблагоприятный) исход и доступность реваскуляризации в общей выборке пациентов в зависимости от хирургической стратегии.

Проведенный анализ позволил выявить значимое влияние некоторых факторов на смерть, благоприятный исход и доступность реваскуляризации. Так, в общей выборке пациентов и в группе гибридной реваскуляризации возраст старше 65,5 лет, высокие цифры резидуального и исходного SYNTAX Score (более 10,5), свидетельствующие о тяжелом поражении коронарного русла, а также EUROSCORE II более 1,5 увеличивали вероятность летального исхода на протяжении 3,5 лет наблюдения после реваскуляризации головного мозга и миокарда посредством ЧКВ и КЭЭ. Это можно объяснить исходно более тяжелым статусом пациента перед вмешательством, пожилым возрастом, множественным поражением коронарного русла, наличием кальциноза и хронических окклюзий, что сопровождается высоким функциональным классом стенокардии, а также сопряжено с большим риском неуспеха или развитием осложнений во время ЧКВ. А это, в свою очередь, может стать причиной неблагоприятных событий со стороны миокарда и отдалить сроки реваскуляризации головного мозга.

Заключение. Важным результатом настоящего исследования явился комплексный анализ широкого спектра факторов (клинико-инструментальных, анатомо-ангиографических и периоперационных), который позволил выделить предикторы неблагоприятного (благоприятного) исхода в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и ВСА при использовании ЧКВ и КЭЭ в качестве стратегий реваскуляризации. Выявлен ряд преимуществ гибридной стратегии над поэтапной, что, в частности, выразалось в высокой доступности этапов реваскуляризации (ЧКВ и КЭЭ), а это играет важную роль в профилактике кардиоваскулярных осложнений, имеющих высокую вероятность развития в период ожидания очередного этапа реваскуляризации или вследствие субъективных факторов. Было показано, что наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза в данной

когорте пациентов являются ХОБЛ, показатель шкалы EUROSCORE II более 1,5, некомплаентность к назначенной терапии, необходимость в повторной запланированной реваскуляризации в отдаленном периоде, наличие экстренных госпитализаций в отдаленном периоде наблюдения, ЧКВ с использованием бедренного доступа, КЭЭ не по классической методике. Статистически значимыми в рамках созданной модели явились такие факторы, как значение показателя хирургического риска по шкале EUROSCORE II (для общей выборки пациентов, для поэтапной и гибридной стратегии) и значение выраженности коронарного поражения по шкале SYNTAX Score (для общей выборки пациентов и для гибридной стратегии). Прогностическая модель разработана, ее валидизация и клиническая апробация будут целью дальнейших исследований.

Глава 22. Миниинвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) является распространенным врожденным пороком сердца, связанным с шунтированием объема крови из левого предсердия в правое предсердие через отверстие разного размера и морфологии в межпредсердной перегородке и приводящее к расширению правых отделов сердца. Гемодинамическая перегрузка объемом крови провоцирует патологическое ремоделирование миокарда, которое включает множество процессов [151]. С середины XX века основным методом лечения ДМПП была открытая кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением. В последние десятилетия стали применять миниинвазивные хирургические доступы (в том числе и боковую миниторакотомию), которые способствовали минимизации операционной травмы. У таких пациентов снизился риск осложнений, ускорился процесс реабилитации [152]. С конца семидесятых годов XX века стала активно развиваться и эндоваскулярная хирургия ДМПП.

Накопление опыта, совершенствование и расширение линейки окклюдеров, изучение отдаленных результатов после эндоваскулярной хирургии, позволил получить этому виду коррекции статус операции выбора при изолированных ДМПП и в настоящее время доминировать над открытыми методами коррекции, несмотря на имеющиеся ряд ограничений (большой размер дефекта, дефицит краев, перфорированная аневризма, что не всегда дает возможность адекватно позиционировать и имплантировать окклюдер).

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о сроках коррекции ДМПП. Некоторые авторы считают, что вмешательство необходимо выполнять в возрасте не ранее 3 лет, некоторые в возрасте старше 4-6 лет [153, 154]. По данным Российских рекомендаций эндоваскулярная не показана детям раннего возраста, под которым понимается довольно широкий диапазон – от 2 до 6 лет [155].

Несмотря на большое количество исследований, изучающих процессы РС при различной патологии, работ, оценивающих РС у детей разного возраста при ДМПП крайне мало, а сопоставление результатов миниинвазивной хирургической (МХ) и эндоваскулярной коррекции (ЭХ) ДМПП у детей различного возраста ранее не выполнялось. Между тем, получение новых знаний о потенциале обратного РС у детей различного возраста имеет важное значение, которое позволит определить оптимальные сроки для коррекции септального дефекта с использованием малоинвазивных хирургических и эндоваскулярных методов лечения. Таким образом, целью настоящего исследования стало сравнение результатов и особенностей РС у детей в возрасте до и старше 3 лет после МХ и ЭХ коррекции ДМПП.

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование, дизайн которого был одобрен Локальным этическим комитетом научно-исследовательского института, было включено 100 детей с изолированным вторичным ДМПП (старше года, но до 18 лет), которым выполнена ЭХ или МХ коррекция порока в период с начала 2017 по начало 2020 года. По возрастному принципу сформированы 2 группы пациентов, доступных для динамического наблюдения с выполнением эхокардиографии (ЭхоКГ) спустя 3-4 мес. после вмешательства. В первую группу вошли дети до 3 лет после ЭХ или МХ (n=42), медиана возраста 2 года [151, 152; 153]. Во вторую группу были включены дети от 4 до 18 лет после ЭХ или МХ (n=58), медиана возраста 7 лет [156].

Группы были статистически различны по возрасту, росту и массе тела, что подразумевал дизайн исследования. Группы были сопоставимы по диаметру ДМПП, доли пациентов женского пола. Успех вмешательства (ЭХ или МХ) в обеих группах составил 100%, в отсутствии значимых неблагоприятных событий (смерть, дислокация устройства, реоперация, резидуальный сброс). По структуре и количеству пациентов со сложной анатомией ДМПП (дефицит краев, наличие множественных дефектов) группы были сопоставимы. После коррекции ДМПП детям назначалась стандартная терапия, включающая в частности ацетилсалициловую кислоту в дозе 3-5 мг/кг массы тела на 6 мес. У детей при МХ использовалась правосторонняя аксиллярная торакотомия с наложением заплаты в зону дефекта из аутоперикарда в условиях искусственного кровообращения.

Накануне перед вмешательством и через 3-4 месяца после закрытия дефекта всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ на аппарате экспертного класса. Проводили оценку стандартных показателей: конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), размер левого предсердия (ЛП), размер правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки и градиент на трикуспидальном клапане (ТК).

В течение госпитального и 3-4 мес. периода наблюдения оценивались следующие клинические конечные точки: смерть, значимые геморрагические осложнения (которые включали кровотечения, связанные с вмешательством), экстренное хирургическое вмешательство, резидуальный шунт. Помимо этого, учитывали развитие гидро- или гемоперикарда, воздушной эмболии, дислокации окклюдера, нарушения ритма, связанные с вмешательством, тромбообразование на окклюдере. Оценивали длительность пребывания пациентов в отделении анестезиологии и реанимации и продолжительность госпитального периода.

Результаты. Соотношение детей после МХ и ЭХ в младшей группе 30 и 12 пациентов и в старшей группе 20 и 38 пациентов, соответственно. Длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность искусственного кровообращения, необходимость в переливании крови, пребывание в отделении анестезиологии и реанимации, время пребывания в стационаре подробно результаты представлены в публикации [6]. Выполнение реопераций, связанных с кровотечением, в группах не требовалось. Резидуального шунта в группах также не наблюдалось.

Таких осложнений как, дислокации окклюдера, воздушной эмболии, резидуального шунта, а также осложнений со стороны места доступа в группах не отмечено ни в одном случае.

При анализе данных трансторакальной ЭхоКГ до вмешательства, выявлены различия между группами, что было связано как с большими значениями показателей в группе детей старшего возраста, так и, вероятно, с большей выраженностью показателей патологического РС, что выражалось в увеличении значений объема и размера ЛЖ, правого желудочка, правого предсердия в сагиттальной и фронтальной плоскости, чем в группе детей младшего возраста. Спустя 3-4 месяца сохранились прежние статистические изменения.

При анализе данных ЭхоКГ внутри каждой группы до и после вмешательства были выявлены следующие изменения. В группе детей младшего возраста произошло статистически значимое изменение показателей в виде уменьшения размера ПЖ и ПП в

сагиттальной и фронтальной плоскости. Тогда как в группе детей старшего возраста статистически значимо увеличился размер и объем ЛЖ, а также уменьшился размер ПЖ иПП в сагиттальной и фронтальной плоскости.

Первоначально проводилась проверка на нормальность распределения данных по критерию Колмогорова-Смирнова и в связи с отсутствием нормального распределения данных использовались непараметрические критерии. Описательные статистические данные представлены в виде медианы 25 и 75 квартилей – Me (25%; 75%) для количественных переменных, в виде частоты встречаемости n (%) для качественных. При сравнении количественных признаков в группах использовали критерий Манна – Уитни. При сравнении динамики показателей внутри групп использовали критерий Вилкоксона. Для оценки качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Проведенный анализ позволил выявить основные механизмы влияния эндоваскулярного и хирургического способов коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста на эхокардиографические показатели структурно-функциональных изменений сердца в процессе ремоделирования.

Заключение. Полученные в проведенном исследовании данные показали, что хирургическая коррекция ДМПП миниинвазивным или эндоваскулярным методом у детей разного возраста, включая случаи со сложной анатомией перегородки, характеризуются высокой эффективностью и безопасностью при анализе широкого спектра конечных точек в госпитальном и спустя 3-4 мес. периоде наблюдения после коррекции. У всех детей отмечено положительное влияние на процессы ремоделирования сердца. Несмотря на то, что у детей младше 3 лет требуется более частая необходимость в использовании ИВЛ и искусственном кровообращении, пребывания в отделении анестезиологии и реанимации, более длительным нахождением детей в клинике, при сопоставимых госпитальных и средне-отдаленным клиническим и функциональными результатах, у них менее выражены процессы патологического ремоделирования по сравнению со старшим возрастом. Увеличение доли ЭХ в группе детей младшего возраста могло бы нивелировать данные негативные последствия.

Глава 23. Целесообразность артериальной реваскуляризации миокарда с позиции отдалённых результатов бимаммарного коронарного шунтирования

В настоящее время бимаммарное коронарное шунтирование (БиМКШ) с успехом применяется во многих сердечно-сосудистых центрах мира, причём как в традиционной, так и в мини-инвазивной хирургии [157]. Доказано, что использование БиМКШ в варианте “*anaortic technique*” уменьшает количество инсультов в послеоперационном периоде [158], кроме этого, ВГА-кондуиты обладают особым защитным эффектом в отношении КА, что, как предполагается в рамках недавно предложенной концепции морфофункциональной системы «конduit-артерия», может улучшать перфузию самого миокарда, отражая общее кардиопротективное воздействие [159, 160, 161]. Согласно крупному проспективному рандомизированному исследованию ART (Arterial Revascularization Trial), результаты которого были опубликованы Taggart D. et al. в 2019 году, КШ, в ходе которого использовались две ВГА, имеет сопоставимые результаты с КШ, где применялась одна, в отношении случаев смерти от любой причины в сроки 10 лет [162]. Однако существуют и другие исследования, например, работы Samadashvili Z. et al., 2019, DeSimone J. et al., 2018, Schwann T. et al., 2018, Shi W. et al., 2015, говорящие о превосходстве БиМКШ над стандартным подходом [163]. Несмотря на имеющиеся преимущества этого метода, частота его использования сохраняется не высокой. Так в США этот показатель составляет 4,1% от всех проводимых КШ, в Европе – 12%, в Австралии – 12,6%, в Японии – 30%, а в России – 11,4% [164, 165]. Среди факторов, ограничивающих применение обеих ВГА, в первую очередь, принято выделять сахарный диабет (СД), ожирение, хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), женский пол и возраст, которые, главным образом, связаны с возможными раневыми осложнениями [166].

Материал и методы. В одноцентровое, обсервационное, ретроспективное и контролируемое исследование вошли 232 пациента, которым было проведено КШ двумя основными хирургическими бригадами в период с 2004 по 2006 гг. с использованием технологии БиМКШ, а также стандартного КШ с применением одной ВГА в сочетании с другими кондуитами в виде аутоветны или аутоартерии. В группу БиМКШ методом сплошной выборки были включены все пациенты за указанный ранее период, контрольная группа или группа аортокоронарного шунтирования (АКШ) была сформирована методом копи-пар. Оценены результаты в отдалённом послеоперационном периоде в сроки свыше 15 лет наблюдения.

Результаты. Оценивая конечные точки в отдалённом послеоперационном периоде, было выявлено, что пациенты группы АКШ достоверно чаще имели ИМ (19 (25,67%)

против 7 (8,97%), $p < 0,05$), а также смерть от любых причин (26 (34,66%) против 14 (17,94%), $p < 0,05$). Кроме этого, пациенты группы БиМКШ сохраняли более высокую ФВ ЛЖ ($52,83 \pm 10,53$ против $46,54 \pm 13,81$, $p < 0,05$) и более низкий ФК стенокардии напряжения ($1,07 \pm 1,07$ против $1,81 \pm 0,99$, $p < 0,05$). Отдалённая выживаемость пациентов после БиМКШ была достоверно выше, чем в группе сравнения (рисунок 40).

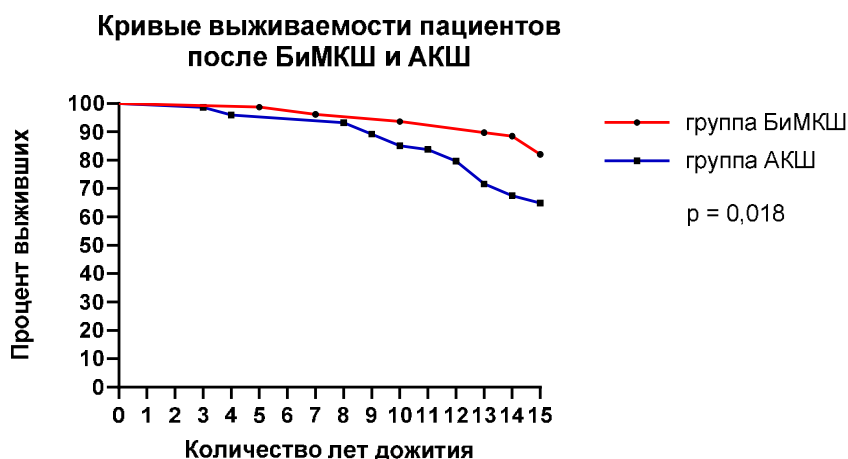


Рисунок 40. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от хирургической технологии.

Заключение. Важным выводом проводимого исследования оказалось то, что пациенты группы БиМКШ имели сопоставимые результаты по отношению к пациентам группы АКШ в случае таких больших сердечно-сосудистых событий, как повторная реваскуляризация миокарда, инсульт, а также по комбинированной конечной точке. Вместе с тем, было доказано, что пациенты группы БиМКШ имели реже ИМ и случаи смерти от любых причин, а также более высокую ФВ ЛЖ и низкий ФК стенокардии напряжения. Полученные различия, могут указывать на особый кардиопротективный эффект от применения двух ВГА, который объясняется лучшей перфузией миокарда, и указывает на дополнительную целесообразность более частого применения указанной хирургической технологии [167].

Глава 24. Уровень экспрессии микро РНК у кардиохирургических пациентов в зависимости от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде

Цель - оценить уровень экспрессии микроРНК в сыворотке пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в зависимости от осложнений послеоперационного периода (наличие или отсутствие ПОН).

Операции на сердце, выполняемые в условиях искусственного кровообращения (ИК), продолжают оставаться в зоне риска осложнений, как связанных с выполнением агрессивных вмешательств в условиях стернотомии, вероятной кровопотери, так и связанных с потребностью в создании условий искусственного кровообращения. «Агрессивность» кардиохирургических операций, несмотря на значительный прогресс в области адаптации и распространения операций из минидоступов, катетерных процедур, роботизированных систем и различных других попыток снизить травматичность операций, сохраняется, факт агрессивности операции дополняется не только самим доступом, но и травмой кардиолиза, забором крови с тканевыми факторами в кардиотомный резервуар, активацией оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», нейроэндокринной активацией системной воспалительной реакции [168]. На фоне распространённости хронической медикации препаратами, действующими на различные компоненты системы гемостаза (антикоагулянты, антиагреганты, новейшие пероральные антикоагулянты) увеличиваются потребности в послеоперационных трансфузионных операциях и вероятность массивных кровопотерь и шока [169,170,171,172]. Также актуальным является и формирование специфического посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса за счет гибернации миокарда на фоне неадекватной кардиopleгии, неполной или неэффективной реваскуляризации и/или исходной систолической и диастолической дисфункций миокарда [173,174].

Несмотря на довольно активную критику понятия системной воспалительной реакции (СВР) как ведущего компонента формирования полиорганной недостаточности (ПОН) с позиции клинических признаков в силу их невысокой специфичности, чувствительности, явного маскирования проявлений СВР технологиям экстракорпорального кровообращения, патофизиологические компоненты модели danger являются неотъемлемой частью СВР, в том числе и после кардиохирургических операций, выполняемых в условиях ИК. Медиаторы, вовлеченные в реализацию СВР, могут рассматриваться как кандидатные маркеры диагностики, так и терапевтические мишени для модуляции СВР [175].

МикроРНК (микро рибонуклеиновая кислота) – некодирующие эндогенные РНК, чьей целью являются информационная или матричная РНК, переносящая в свою очередь информацию о структуре белка в рибосомы [176]. МикроРНК характеризуются вовлеченностью в пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз, принимают участие в ремоделировании, в том числе и остром, миокарда после ишемического/реперфузионного каскада [177]. Ведущая роль микроРНК – посттранскрипционная регуляция. Молекула секретируется за пределы клетки, является тканеспецифической и легко детектируется в различных биологических жидкостях. МикроРНК и дисрегуляция деятельности этой молекулы является составной частью реализации СВР в различных критических состояниях (сепсис, ишемия и реперфузия, тяжелая травма) с позиции регуляции врожденного иммунитета, реакции эндотелия, выброса цитокинов путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов и ингибирования поздних цитокинов и активации индуцированной иммуносупрессии, прямого связывания с интерлейкинами [178,179,180]. Авторы предложили использовать различных микроРНК в составе диагностических и прогностических панелей для различных критических состояний, включая прогнозирование послеоперационных кардиохирургических осложнений, принимая во внимание такие признаки биомаркеров, как достаточная стабильность в биологических жидкостях, устойчивость к внешним воздействиям [181]. Однако выбор кандидатных микроРНК сложен из-за исключительного разнообразия семейства данных молекул [182,183].

Мы инициировали исследование по установлению значимости кандидатных микроРНК в отношении развития одного из наиболее важных осложнений после операции на сердце – полиорганной недостаточности, в частности, в отношении соотношения up и down регулирующих микроРНК при наличии или отсутствии ПОН.

Материал и методы. В проспективное пилотное обсервационное исследование включено 87 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Исследование прошло одобрение локального этического комитета НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол заседания № 3 от 1 августа 2020 года). Все пациенты или их законные представители подписали форму информированного добровольного согласия. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Критерии включения: (1) оперативные вмешательства на сердце, (2) операции, выполненные в условиях искусственного кровообращения, (3) возраст пациента более 18 лет.

Критерии исключения: (1) декомпенсированная коморбидная патология, в том числе наличие хронической болезни почек, (2) онкология как коморбидная патология, (3) повторные операции.

Характеристика исследуемой группы. В исследование включены пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению на базе НИИ КПССЗ в период с 2020 по 2022 год. Все пациенты были предварительно ознакомлены с условиями и подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 47.

Таблица 47. Клинические характеристики включенных в исследование пациентов

| Показатель | Неосложненные пациенты (Группа 1, n=51) | Пациенты с осложненным течением и развитием ПОН (Группа 2, n=36) |
|---|--|---|
| Возраст, годы | 59,9 (54,0–68,0) | 61,9 (58,0–69,4) |
| Мужчины, абс. (%) | 30 (58,8) | 30 (83,3) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 37,4 (32,1–39,0) | 35,4 (32,0–39,6) |
| Аорто-коронарное шунтирование, абс. (%) | 15 (29,4) | 8 (22,2) |
| Операции на клапанах сердца, абс. (%) | 19 (37,3) | 17 (47,2) |
| Сочетанные операции (АКШ + протезирование/пластика клапанов), абс. (%) | 9 (17,6) | 5 (13,9) |
| Протезирование восходящего отдела аорты | 8 (15,7) | 6 (16,7) |
| Ведущая причина формирования ПОН абс. (%) : -кардиогенный шок, интраоперационный синдром малого сердечного выброса -геморрагический шок, острая массивная кровопотеря | Не применимо | 19 (52,7) 17 (47,3) |
| Время ИК, мин | 90 (81–98,5) | 168 (144–189) |
| Время окклюзии аорты, мин | 57,7 (40,1–72,7) | 118 (103,7–178,9) |
| Сахарный диабет, абс. (%) | 11 (21) | 9 (25) |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| Гипертоническая болезнь, абс. (%) | 44 (86) | 36 (100) |
| Мультифокальный атеросклероз, абс. (%) | 34 (66,6) | 23 (63,8) |
| Индекс коморбидности по Чарлсона, баллы | 1,2 (0,5-1,4) | 3,1 (2,9-4,0) |

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ПОН – полиорганная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела. Пациенты в группах не имели достоверных отличий по основной и сопутствующей патологии, за исключением параметра «Время ИК», «Время окклюзии аорты» и «Индекс коморбидности»

Все пациенты были оперированы в условиях непульсирующего искусственного кровообращения с использованием нормотермического режима с перфузионным индексом 2,3 л/мин/м². Защита миокарда проводилась с использованием кристаллоидной кардиopleгии раствором «Кустодиол» (ДрКохлер Хеми, Германия) при операциях по клапанной коррекции и при сочетанной коррекции (коронарное шунтирование в сочетании с коронарным шунтированием) и с использованием тепловой кровяной кардиopleгии – в случае проведения коронарной реваскуляризации. Доставка раствора для кардиopleгии - антеградная/ретроградная в зависимости от выраженности гипертрофии миокарда. Операции проходили в условиях эндотрахеального наркоза, вводный наркоз пропофол (3 мг/кг), далее ингаляционный наркоз севофлюраном 0,8–1,3 МАК до начала основного этапа, на основном этапе использовали пропофол в дозе 2 мг/кг/час, далее после снятия зажима с аорты повторно возобновляли подачу севофлюрана. Аналгезия проводилась с использованием фентанила в дозе 5–7 мкг/кг/час. Интраоперационный мониторинг системной гемодинамики включал в себя: инвазивный контроль АД, сердечного выброса (или с использованием катетера Сван-Ганца, или с использованием интраоперационного чреспищеводной эхокардиографии). Тяжесть полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде определяли по шкале SOFA. При представлении структур органной недостаточности использовали критерии (острый респираторный дистресс-синдром – «Берлинские» дефиниции, острое повреждение почек – по критериям шкалы ADQI (Acute Dialysis Qualitive Initiative), центральная нервная система – оценку по шкале ком Глазго и/или наличие делирия по шкале CAM-ICU (Confusion assessment Method – Intensive Care Medicine)). *Методология исследования микроPHK* (таб. 48).

Таблица 48. Характеристика исследуемых микро РНК

| микроРНК | Критическая нозология как модель | Источник | Фенотип и свойства |
|---------------------------------|--|----------|--|
| hsa-mir-486-5p (478128_mir) | Сепсис | 17 | Корреляция между сывороточным содержанием микроРНК и индикаторами тяжести состояния критического состояния – шкалы оценки тяжести и воспалительными биомаркерами, что позволило авторам причислить данную микроРНК к возможным диагностическим маркерам сепсиса. |
| hsa-mir-191-5p (477952_mir) | Сепсис-индуцированное острое повреждение почек | 18 | Ингибитор воспалительных медиаторов, цитокинов и маркеров апоптоза (на экспериментальной модели и клеточной культуре). |
| hsa-mir-192-5p (478262_mir) | Острое повреждение почек | 19 | Уровень в моче данного маркера достоверно увеличивался у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением почек в течение 72 часов после операции, достоверно отличаясь от сроков выброса биомаркера – молекулы, ассоциированной с повреждением почек (КИМ-1). |
| hsa-mir-146a-5p (478399_mir) | Системное воспаление, индуцированная иммуносупрессия, эндотелиоз | 20 | Экспрессия генов в ответ на провоспалительные стимулы. Негативная обратная связь в ответ на избыточное воспаление. Нарушенная экспрессия связана с рядом воспалительных нозологий. Регуляция системного воспаления путем прямого воздействия на толл-подобный рецептор 4. Отрицательная регуляция ответа на стимуляцию ФНО. Оказывает влияние на миокардиальную депрессию при сепсисе. |
| hsa-mir-26a-5p (477995_mir), | Острое повреждение легких, индуцированное ЛПС | 21 | Регуляторная функция микроРНК изучалась на ЛПС-индуцированном остром повреждении легких у крыс. Гиперэкспрессия микроРНК снижает интенсивность повреждения легких за счет снижения уровней цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже, целевым белком авторы считают фактор роста соединительной ткани. |
| hsa-mir-30d-5p (478606_mir) | Сепсис, неинфекционная системная воспалительная реакция | 22 | Сопоставление критических пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, тяжелым неинфекционным системным воспалительным ответом и пациентов без системного воспаления. Наблюдали апрегуляцию микро РНК у пациентов с инфекцией и высокие показатели чувствительности и специфичности в отношении диагностической значимости маркера при сепсисе. |
| hsa-mir-23a-3p (478532_mir), | Сепсис-индуцированн | 23 | Сопоставление профиля экспрессии у пациентов с сепсис-индуцированным острым |

| | | | |
|--|-----------------------------|--|---|
| | ое острое повреждение почек | | повреждением почек, несептическим ОПШ и здоровых добровольцев. Показана достоверно более низкая экспрессия микроРНК, что было связано с участием в регуляции оксидативного ответа, проницаемости мембраны митохондрий и уровнями цитокинов. |
|--|-----------------------------|--|---|

У всех пациентов проводился сбор крови в двух временных точках: до операции и в среднем через 36-48 часов после завершения операции.

Проводился сбор крови в пробирку с КЗЭДТА, после чего ее центрифугировали при 15000 тыс/об 10 минут. Затем полученную плазму аликвотировали в пробирки и хранили при -80С до момента выделения микроРНК. Для выделения микроРНК использовали коммерческий набор для выделения микроРНК из плазмы и сыворотки (Qiagen, кат.номер Cat No./ID: 217184). Качество и количество микроРНК определялось при помощи прибора Qubit 4 (Thermofisher Scientific, США).

Для исследования были отобраны следующие микроРНК: hsa-mir-486-5p (478128_mir), hsa-mir-191-5p (477952_mir), hsa-mir-192-5p (478262_mir), hsa-mir-146a-5p (478399_mir), hsa-mir-26a-5p (477995_mir), hsa-mir-30d-5p (478606_mir), hsa-mir-23a-3p (478532_mir), hsa-miR-320a-5p (481049_mir). Уровень микроРНК определяли при помощи кПЦР с обратной транскрипцией. Отбор кандидатных микро РНК был осуществлен на основании литературного поиска и анализа для выявления наиболее релевантных молекул микроРНК в отношении системного воспаления, кардиохирургии, искусственного кровообращения и сепсиса, полиорганной недостаточности. Нормализацию результатов ПЦР проводилась при помощи hsa-mir-16-5p (4427975). Относительный уровень экспрессии рассчитывали по методу $\Delta\Delta Ct$.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ экспрессии между двумя группами проводили по критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия осложнения после операции (ПОН). Основным критерием для разделения послужило наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде, в частности развитие полиорганной недостаточности, определяемой по значениям шкалы SOFA в динамике после операции как «более 4». Характеристику динамики экспрессии по группам и по точкам «до операции» и «после операции» см. рисунок 41.

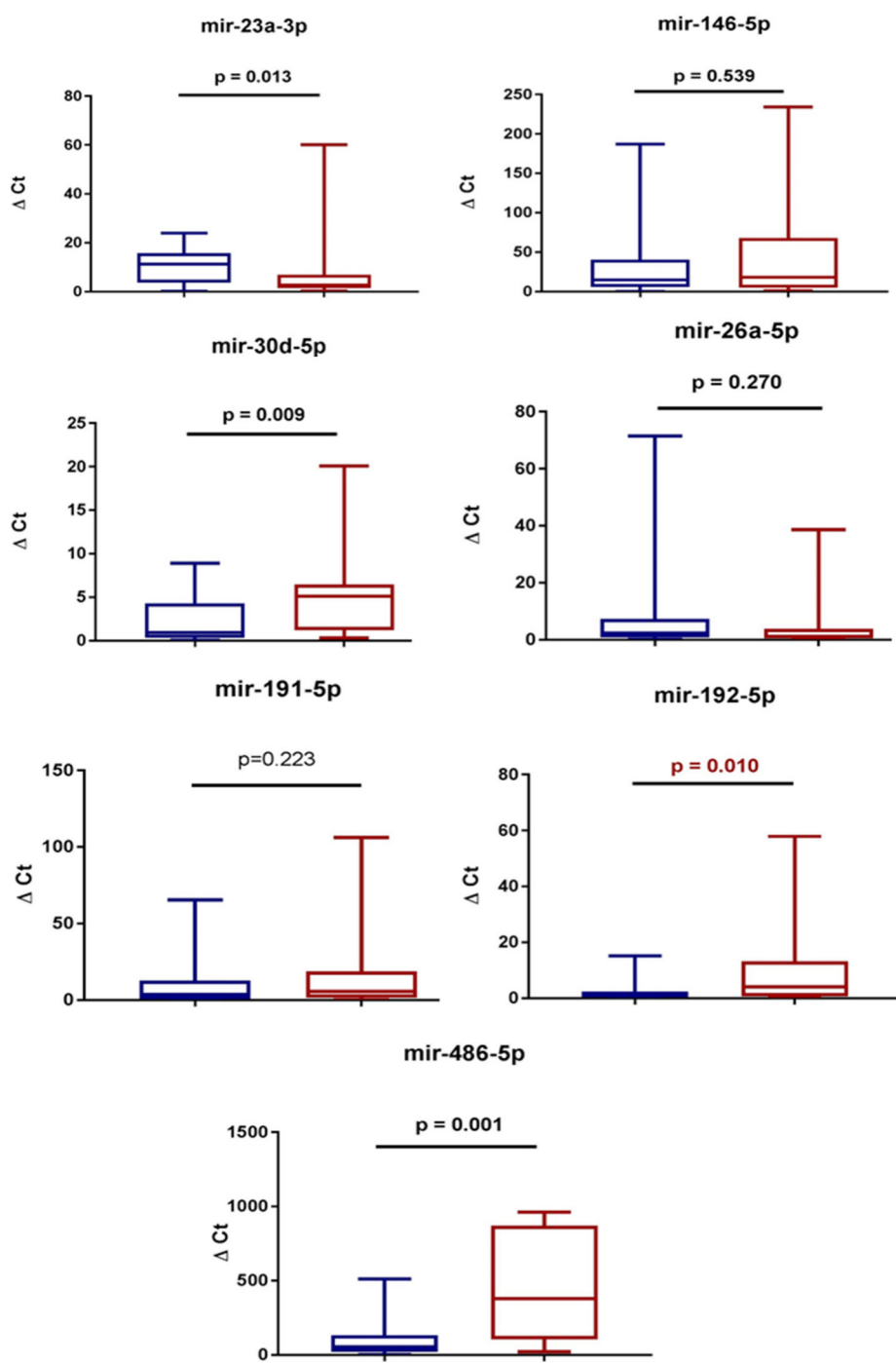


Рисунок 41. Относительный уровень экспрессии микроРНК у пациентов до оперативного вмешательства (синие столбцы) и после оперативного вмешательства (красные столбцы) вне распределения по характеру течения послеоперационного периода

Up-регулирующие микроРНК. Отметим достоверное увеличение показателя экспрессии микроРНК Mir 486-5p в послеоперационном периоде (более чем 20 раз

экспрессия микро РНК была выше в первой группе и в 5,5 раз – для второй группы). При сравнении показателя экспрессии в точке после операции получено недостоверно большее значение для группы с неосложненным течением в сравнении с группой с осложнениями. Показатели экспрессии при сравнении после операции между группами также отличались большим уровнем экспрессии в первой группе. Достоверное повышение экспрессии микро РНК Mir 192-5p в послеоперационном периоде наблюдали в первой группе по сравнению с точкой до операции, аналогичное повышение было и для второй группы, для группы с осложненным течением подобного увеличения не наблюдали, показатель экспрессии достоверно отличался во второй группе по сравнению с первой (5,96 [3,74-10,35] vs 17,16 [4,70-24,96]). Динамика уровней экспрессии Mir 30d-5p аналогична ранее описанным семействам микроРНК: достоверное увеличение экспрессии в первой группе и во второй группе в точке после операции по сравнению с исходными показателями (увеличение параметра примерно в 5 раз) без достоверного отличия между группами после операции. Для всех up регулирующих микроРНК было характерно повышение уровня экспрессии после операции по сравнению с дооперационным уровнем с наибольшим подобным ростом для семейства Mir 486-5p.

Down-регулирующие микроРНК. Наблюдали недостоверно увеличение экспрессии Mir 191-5 в первой группе после операции и достоверное снижение уровня экспрессии после операции во второй группе, показатель послеоперационной экспрессии между группами также отличался (7,7 [5,48-9,68] vs 1,66 [0,52-2,36]). В отношении семейства Mir 146a-5p отметили достоверное увеличение показателя экспрессии в первой группе после операции, для второй группы было отмечено достоверное снижение уровня экспрессии (14,75 [12,79-21,77] vs 5,96 [2,8-8,2]), межгрупповое сравнение показало отличие в уровнях экспрессии в точке после операции практически в 4,5 раза. В отношении семейства Mir 26a-5p группа с неосложненным течением характеризовалась практически отсутствием какой-либо динамики уровня экспрессии в первой группе (незначительное повышение показателя), тогда как для второй группы послеоперационный уровень семейства микроРНК был ниже в точке после операции, отличаясь достоверно при сопоставлении данных между группами (6,79 [3,38-8,46] vs 0,26 [0,18-1,9]). Аналогичная динамика наблюдалась для семейства Mir 23a-3p. Для всех представителей down регулирующих микроРНК в группе с наличием ПОН мы отметили достоверное снижение уровня экспрессии после операции по сравнению с группой без осложнений, в которой экспрессия практически не менялась.

Обсуждение. В исследовании отобрали кандидатные микроРНК, изменение экспрессии которых было показано рядом авторов как прогностические в плане

формирования органной недостаточности, то есть повреждения и нарушения функции отдельных органов и систем, а также патофизиологической взаимосвязи с системной воспалительной реакцией. Системная воспалительная реакция характеризуется разнонаправленным экспрессией про- и противовоспалительных медиаторов [191]. Важнейшую роль в реализации данного сигнального пути играет толл-подобные рецепторы, в частности опосредованное через толл-подобный рецептор-4 активация ядерного фактора каппа В. МикроРНК могут рассматриваться с позиции ключевых регуляторных молекул, отвечающих за балансирование СВР, вероятно по принципу обратной связи [192]. Некоторые из молекул микроРНК обеспечивают отрицательную регуляцию для профилактики активации NFκB [193]. Наш выбор кандидатных микро РНК, которые связаны с реализацией и балансом медиаторов системного воспаления может быть использован для создания прогностической и диагностической панели прогнозирования ПОН в критическом состоянии [194].

МикроРНК – некодирующие РНК, играющие важную роль в процессе пролиферации клеток, апоптозе, остром ремоделировании и реализации системной воспалительной реакции. Дисрегуляция различных микроРНК описана в отношении популяции периферических полиморфноядерных клеток, сыворотки крови, а также в ткани отдельных органов (легкие, почки) экспериментальных животных. Авторы получили различные результаты: от отсутствия разницы в экспрессии микроРНК до достоверного снижения экспрессии в зависимости от тяжести сепсиса или стадии критического состояния (или стадии), исхода (выжил/умер) для популяции взрослых и неонатальных пациентов. Отличия в динамики экспрессии микроРНК наблюдались в основном в зависимости от выбора кандидатной молекулы микроРНК.

Так в аналогичных нашему исследованию экспрессии miR-486-5p авторы показали, что экспрессия увеличивается у пациентом с сепсисом, уровень экспрессии выше у пациентов с сепсисом по сравнению с локальной инфекцией. По данным авторов данная микроРНК, сиртуин-1 (SIRT-1) как один из ингибиторов системной воспалительной реакции при сепсисе и для miR-486-5-p целевым геном является SIRT-1, что было продемонстрировано не только на пациентах с сепсисом, но и у пациентов миокардиальной ишемией-реперфузией [195].

Другая кандидатная молекула - miR-191-5p демонстрирует защитный эффект в отношении ингибирования воспаления и ограничении индукции апоптоза на экспериментальной модели септического острого повреждения почек за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, ИЛ-1 и ИЛ-6 бета),

белков-индукторов апоптоза (Вах и каспаза-3), что также следует из нашего исследования [196].

Экспрессия двух генов miR-146a-5p в ответ на провоспалительные стимулы, реагируя по принципу отрицательной обратной связи (выше уровень «воспалительной» стимуляции – ниже экспрессия). Важнейшую роль в экспрессии играет NF-κB. Регуляция воспалительного процесса осуществляется путем прямого связывания с толл-подобными рецепторами, негативной регуляцией ответа фактора некроза опухолей, экспрессии ИЛ-2. Авторы описывают роль данной микроРНК в отношении ослабления тяжести сепсис-индуцированной депрессии миокарда у пациентов с сепсисом за счет предотвращения активации NF-κB, воспалительной инфильтрации клеток миокарда и продукции цитокинов за счет действия в отношении IRAK-1. Аналогичные эффекты наблюдаются в клетках альвеолярного эпителия [197].

В ходе проведения исследования нет ясности относительно вероятности связывания воедино экспрессии множества микроРНК, выраженность ПОН как синдрома, состоящего из множества органных дисфункций, наложение ишемии и реперфузии вследствие ИК и отдельно – вероятного кардиогенного шока с повреждением миокарда и геморрагического шок с системным воспалением на фоне острой кровопотере и массивной трансфузии. Каждый из данных компонентов ПОН является значимым в плане выброса и нарушения экспрессии микро РНК. Авторы ранее представляли обзор, в котором были установлены акценты на прогностической и диагностической значимости кандидатных микроРНК в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования с позиции прогнозирования периоперационного инфаркта миокарда и периоперационной фибрилляции предсердий [183]. Авторы выбрали из довольно большого числа микроРНК, чья экспрессия будет с достаточной прогностической силой прогнозировать данные два вида осложнений, однако ни в одном из исследований мы не нашли работ, аналогичной нашей, когда бы ставилась задача не только прогноза осложнений, специфических для оперативных вмешательств на сердце с позиции ишемии и реперфузии, но и ставилась задача поиска предикторов ПОН как следствия многих осложнений периоперационного периода. Вероятно расширение спектра включенных в исследование микроРНК с одной стороны, увеличение выборки с другой пациентов для точной валидации лабораторной панели маркеров с другой и проведение корреляции цитокины – микроРНК – биохимические маркеры с третьей может быть решением поставленных задач [198].

Заключение:

1. При межгрупповом сравнении мы не отметили достоверно отличных значений дооперационных уровней экспрессии для всех микроРНК.
2. В группе без признаков ПОН после операции наблюдали как увеличение экспрессии микро РНК, отвечающих за up регуляцию (mir-486-5p, mir-192-5p, mir-30d-5p), так и за down регуляцию.
3. Для группы с осложненным течением после операции динамика up регулирующих микроРНК характеризовалась увеличением экспрессии, тогда как для down регулирующих микро РНК экспрессия достоверно снижалась, отличаясь как от группы без ПОН, так и по сравнению с показателями до операции.

Глава 25. Интраоперационная трансфузия как фактор риска церебрального повреждения после кардиохирургических вмешательств у детей

Цель - изучить влияние трансфузии на развитие церебрального повреждения при оперативной коррекции врожденных пороков сердца у детей.

Современная кардиохирургия и кардиоанестезиология достигла настолько высокого уровня развития, что при любом оперативном вмешательстве должен рассматриваться вопрос не только сохранения жизни и здоровья пациента, но и качества его жизни. Когнитивные способности ребенка напрямую относятся к данной тенденции и необходимо принимать все усилия по их сохранению на дооперационном уровне, в том числе и у пациентов при коррекции врожденных пороков сердца (ВПС). Однако, по результатам многочисленных исследований, кардиохирургические операции у детей сопровождаются высокой частотой послеоперационных когнитивных расстройств. Так, послеоперационный делирий (ПОД) встречается в 40-57 % случаев [199-201]. При этом ПОД в большой степени пролонгирует длительность пребывания пациента в отделении реанимации за счет повышенной потребности в искусственной вентиляции легких, седативных препаратах и других манипуляциях [199,202]. Но перечисленными эффектами не ограничивается негативное воздействие ПОД, так как доказано его долгосрочное влияние и способность к снижению когнитивных способностей ребенка на многие месяцы, после операции [203]. Аналогичные долговременные исходы могут быть следствием не только ПОД, но и любого церебрального повреждения в интраоперационном периоде [204]. Это влечёт за собой трудности в использовании как уже освоенных ребёнком навыков, так и трудности с его обучением новым знаниям, что особенно актуально для детей первых лет жизни [205,206].

Если говорить о причинах высокой частоты когнитивных нарушений при коррекции ВПС у детей, то стоит отметить, что кардиохирургические операции обладают наиболее широким спектром факторов патологического влияния на головной мозг и соответствующего церебрального повреждения. Влияние анестетиков, эпизоды гипоксии и нестабильной гемодинамики, использование симпатомиметических препаратов и длительность операции – все это характерно для вмешательств по коррекции ВПС, но не полностью обуславливает всю тяжесть их влияния на организм больного [207-209]. Отличительной чертой кардиохирургических операций и главным патологическим фактором является искусственное кровообращение (ИК), в условиях которого проходит большинство вмешательств. Его эффектами, опасными в плане развития церебрального повреждения, являются микроэмболия, ламинарный характер тока крови, возможные эпизоды гипотермии и циркуляторный арест [210-212]. Кроме того, при любой процедуре

ИК происходит контакт крови пациента с поверхностью контура аппарата ИК, что, в сочетании с вышеперечисленными факторами, вызывает инициацию и усиление системного воспалительного ответа [212]. При этом обоснованным и доказанным является механизм участия СВО в церебральном повреждении посредством поддержания нейровоспаления [213,214] с соответствующими клиническими исходами в виде послеоперационных когнитивных нарушений.

В данном аспекте у детей при коррекции ВПС интерес представляют любые методики по ограничению СВО. На такую роль может претендовать ограничение использования компонентов донорской крови в интра- и послеоперационном периоде. Для пациентов детского возраста вопрос трансфузии стоит особо остро, так как ее применение в кардиохирургии зачастую носит превентивный характер, позволяющий избежать излишней гемодиллюции [215] из-за несоответствия объема циркулирующей крови ребенка и объема первичного заполнения аппарата ИК. При этом, компоненты донорской крови, по данным исследований, сами по себе являются источником СВО [216]. Тем не менее, несмотря на сложность проблемы, применение компонентов донорской крови в составе ИК никак не регламентируется и остается на усмотрение анестезиолога. По этой причине актуальным является исследование влияния трансфузии на церебральное повреждение и выраженность СВО у пациентов детского возраста, а также выявление связи между ними, что и стало целью нашей работы.

Материал и методы. Проспективное исследование проведено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово. Критерии включения пациентов в исследование были следующие: планируемое хирургическое вмешательство по коррекции врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки) в условиях искусственного кровообращения, наличие информированного согласия об участии в исследовании, подписанного законным представителем ребенка, возраст ребенка от 6 мес; масса тела менее 25 кг. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия пациента и родителей на участие в исследовании, экстренные и срочные оперативные вмешательства; наличие клинически выраженной анемии, гипотермический режим ИК, эпизоды десатурации в периоперационном периоде; наличие иных ВПС кроме дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки, а также их сочетание, заболевания центральной нервной системы в анамнезе, установленный электрокардиостимулятор, нестабильность гемодинамики, требующая предоперационной фармакологической и/или механической поддержки, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или периоперационном периоде, наличие у пациента тяжелых сопутствующих

заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус, острая инфекция и обострение хронической инфекции в периоперационном периоде, сопутствующие аутоиммунные заболевания, наличие злокачественных новообразований, хирургические осложнения в послеоперационном периоде.

После учета критериев включения и исключения в исследование было включено 78 пациентов в возрасте от 1 до 78 мес. (13 [9 – 23] мес.), с массой тела от 3,3 до 21,5 кг (8,7 [6,9 – 11,0] кг). Анализ объёма выборки был проведен по формуле $n=(t^2 \times P \times Q)/\Delta^2$, где t — критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости, в данном исследовании — 0,05; Δ — предельно допустимая ошибка (%); P — доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (%); Q — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (100– P). Согласно расчету, мощность выборки должна была составить 196 пациентов, по этой причине данное исследование является пилотным. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 20.11.18). Все пациенты по факту интраоперационного использования эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, были отнесены в одну из двух групп: 1-я группа – с без применения трансфузии ($n=30$) и 2-я группа – с её применением ($n=48$).

Анестезиологическое обеспечение. Всем детям анестезиологическое обеспечение проводили по одинаковой схеме. После поступления пациента в операционную под местной анестезией проводили катетеризацию периферической вены. Индукция анестезии осуществляли посредством внутривенного введения пропофола в дозе 2–3 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. С целью миорелаксации использовали пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее осуществляли интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. Непосредственно перед началом оперативного вмешательства применяли болюсное введение фентанила 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала в себя постоянную инфузию пропофола в дозе 2–4 мг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час, а также ингаляцию севофлурана 1,0–1,5 минимальной альвеолярной концентрации. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avans по полузакрытому контуру в режиме SIMV (Synchronized intermittent mechanical ventilation) с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой смеси = 0,25–0,3; дыхательный объём = 6–8 мл/кг; пиковое давление вдоха = 10–15 см вод. ст.; положительное давление в конце выдоха = 5–8 см вод. ст.; соотношение вдоха и выдоха = 1:2.

Оценка соответствия доставки и потребления кислорода тканями проводилась с помощью сатурации венозной крови (SvO_2), уровня лактата крови и показателей

церебральной оксиметрии (NIRS – Near-infrared spectroscopy), кроме того, оценивались данные пульсоксиметрии (SpO_2), а также уровень гемоглобина и гематокрита. Кроме того, оценивался газовый состав крови и её кислотно-основное состояние.

Характеристика искусственного кровообращения. Для ИК использовали аппарат Maquet HL 20. В качестве оксигенатора применяли мембранные оксигенаторы: Teguto Baby Fx-05, Sorin Dideco D101, Maquet QUADROX-i Pediatric. Выбор оксигенатора зависел от расчетной объемной скорости перфузии на ИК. Объем первичного заполнения составлял 300-500 мл. В объем первичного заполнения всем пациентам добавлялся маннит, натрия бикарбонат и гепарин в расчетных дозировках. В роли коллоидного раствора 10 % раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела. Кристаллоидным раствором был полиионный раствор. (Стерофундин). В качестве эритроцитсодержащего компонента донорской крови во всех случаях была использована эритроцитарная взвесь, лейкоредуцированная. При массе тела пациента ниже 7,5 кг эритроцитарную взвесь добавляли в объём первичного заполнения до начала ИК из расчета по 10-15 мл/кг. При массе свыше 7,5 кг, в объём первичного заполнения входили только описанные выше растворы без применения компонентов донорской крови. В ходе ИК, при снижении уровня гематокрита ниже 25 % или сатурации венозной крови ниже 70 % проводили добавление эритроцитарной взвеси в контур ИК из расчета 5-10 мл/кг, при необходимости процедуру повторяли. После завершения ИК и до окончания операции трансфузия потребовалась 14 пациентам и была выполнена в дозе 5-10 мл/кг. В послеоперационном периоде ни одному пациенту трансфузия не проводилась. Случаев, когда первичный объем заполнения не включал компоненты донорской крови, но затем потребовалось их применение в процессе ИК, не наблюдалось. Однако, у 3 пациентов потребовалась трансфузия эритроцитарной взвеси в периоде после окончания ИК. Данные случаи также были отнесены во 2 группу.

До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 300 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем активированного времени свёртывания крови. ИК проводилось с перфузионным индексом 2,5 - 3,0 л/мин/м² в нормотермическом режиме (температура по назофарингеальному датчику – 37°C), без использования режима пульсации. Поток газовой смеси в оксигенатор составлял, в среднем, 0,5 от объемной скорости перфузии. Фракция кислорода в газовой смеси регулировалась согласно данным кислотно-щелочного состояния крови и составляла 0,4-0,6 %. Уровень углекислого газа в крови контролировался по анализу кислотно-щелочного состояния артериальной крови и регулировался объемом газовой смеси.

С целью кардиopleгии применялся охлажденный раствор Кустодиол в дозировке 50 мл/кг, экспозиция – не менее 8 минут. Доставка кардиopleгического раствора

осуществлялась антеградно, в корень аорты. Для подачи раствора использовали специальные приставки с теплообменником фирмы Medtronic. Отработанный кардиоплегический раствор аспирировали в кардиотомный резервуар оксигенатора.

Во время ИК проводилась ультрафильтрация с целью элиминации избыточного количества жидкой части перфузата и предотвращения гемодилуции. Использовалась ультрафильтрационная колонка Maquet BC 20 plus или Maquet BC 60 plus, в зависимости от веса пациента.

В группе с добавлением эритроцитарной взвеси в первичный объем заполнения до начала ИК проводилась модифицированная ультрафильтрация нулевого баланса. После окончания ИК всем пациентам проводилась модифицированная ультрафильтрация по описанным в литературе методикам с забором крови из артериальной канюли и возвратом концентрированной крови в канюлю нижней полой вены. После завершения модифицированной ультрафильтрации проводилась вакуумная ультрафильтрация оставшегося в кардиотоме перфузата по запатентованной нами технологии [217]. После чего концентрированная кровь из колонки ультрафильтрации вводилась пациенту.

При необходимости, применялась инотропная поддержка в виде инфузии эпинефрина в дозе 0,05 мкг/кг/мин.

Применённые маркёры. В исследовании применён ряд специфических маркёров – интерлейкин 1 бета ((interleukin-1b) (IL-1b)), интерлейкин-6 ((interleukin-6) (IL-6)), интерлейкин-10 ((interleukin-10) (IL-10)) и фактор некроза опухоли альфа ((tumor necrosis factor alpha) (TNF- α)) по концентрации которых в сыворотке крови, согласно данным многочисленных исследований, объективно можно оценить степень выраженности СВО [218, 219]. Для диагностики церебрального повреждения в сыворотке крови определялся уровень специфических маркёров: белка S100- β , нейронспецифической енолазы ((neuron-specific enolase) (NSE)) и глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein) (GFAP)) [220-222]. Анализ крови для измерений проводили в трёх контрольных точках: 1 – до начала операции, после катетеризации магистральной вены; 2 – в течение 5 минут после окончания ИК; 3 – спустя 16 часов после окончания операции. Забор крови проводился из центрального венозного катетера во внутренней яремной вене.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду того, что большинство данных не соответствовали закону о нормальном распределении (критерий Шапиро-Уилка, $p < 0,05$) применялись непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего квартилей (Q3). Сравнительный анализ количественных переменных проводили с использованием критерия Манна-Уитни [223]. Для связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (Rho). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В таблице 49 представлена динамика маркеров, использованных в исследовании пациентов обеих групп на различных контрольных точках. Кроме того, на рисунках 42-44 продемонстрирована динамика маркёров церебрального повреждения.

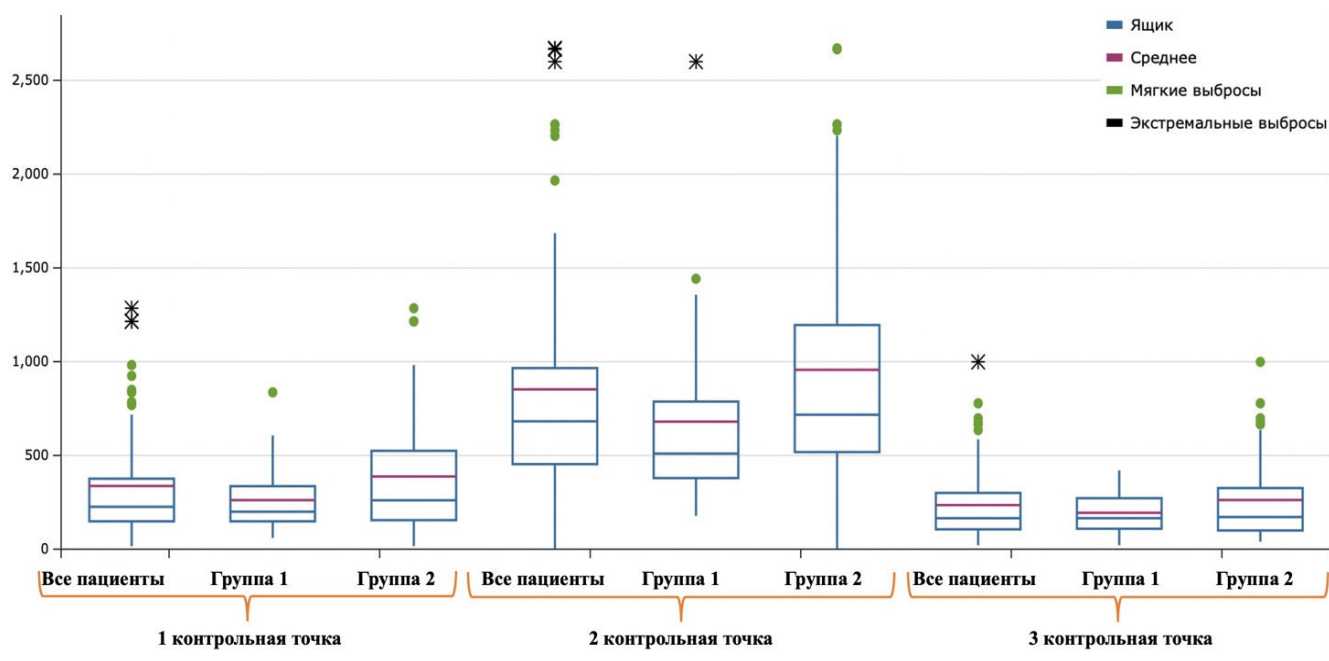


Рисунок 42. Диаграмма box plot динамики белка S-100-β по контрольным точкам в группе 1 и группе 2. Примечание. Ящик – это межквартильный размах. Мягкие выбросы – это значения, выходящие за пределы 1,5 межквартильных размахов. Экстремальные выбросы – это значения, выходящие за пределы 3 межквартильных размахов.

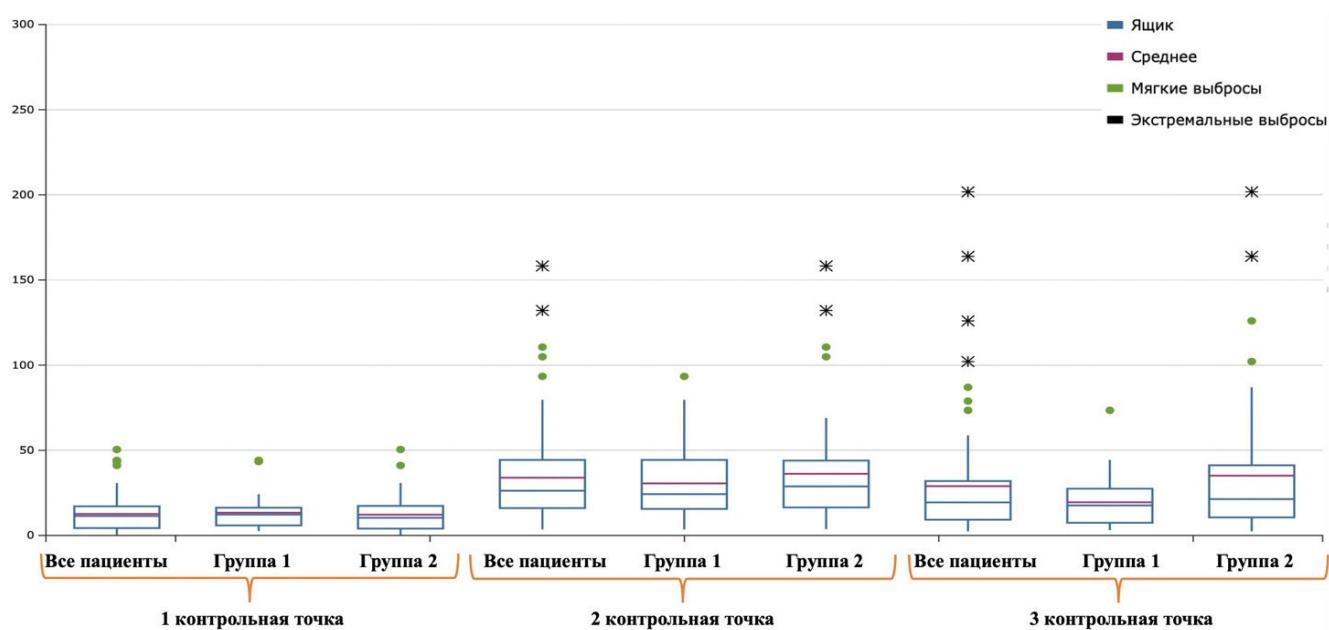


Рисунок 43. Диаграмма box plot динамики NSE по контрольным точкам в группе 1 и группе 2. Примечание. Ящик – это межквартильный размах. Мягкие выбросы – это

значения, выходящие за пределы 1,5 межквартильных размаха. Экстремальные выбросы – это значения, выходящие за пределы 3 межквартильных размахов.

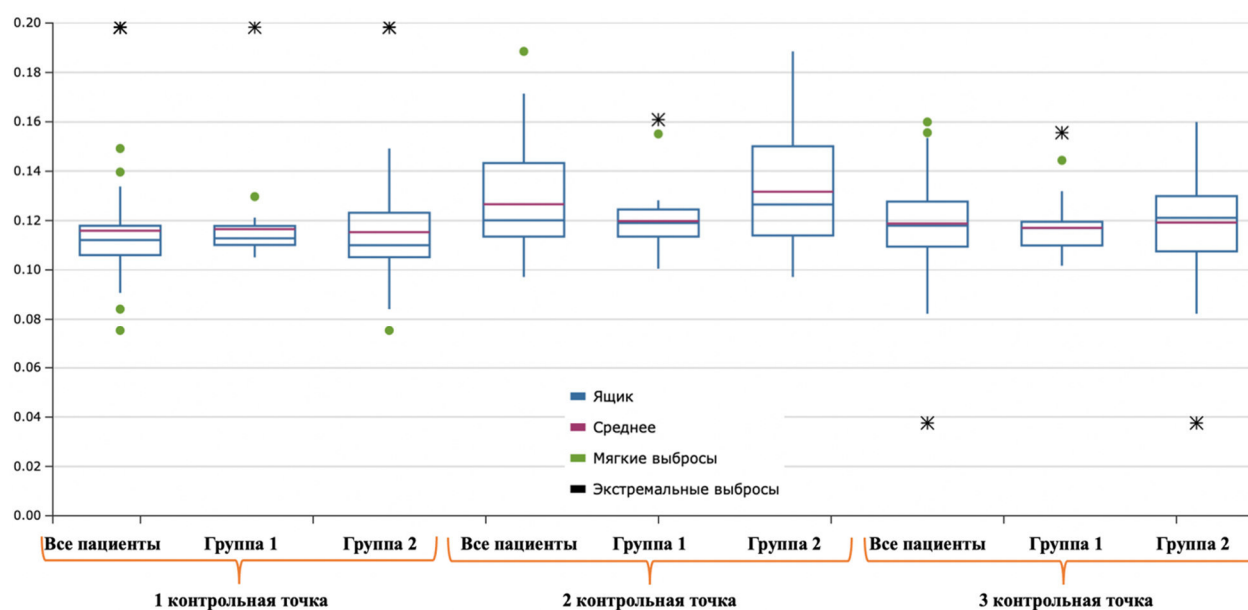


Рисунок 44. Диаграмма box plot динамики белка GFAP по контрольным точкам в группе 1 и группе 2. Примечание. Ящик – это межквартильный размах. Мягкие выбросы – это значения, выходящие за пределы 1,5 межквартильных размахов. Экстремальные выбросы – это значения, выходящие за пределы 3 межквартильных размахов.

Для всех маркеров, за исключением белка S-100-β и TNF-α, характерно, что наименьшая их концентрация отмечалась до начала оперативного вмешательства. Однако, уже во второй контрольной точке – после завершения ИК, концентрация всех маркёров была статистически значимо выше начального уровня. Через 16 часов после оперативного вмешательства сывороточная концентрация белка S-100-β была статистически значимо ниже ($p=0,0053$) начального уровня. Концентрация маркера TNF-α в в 1 и 3 контрольных точках значимо не отличалась, как и IL -10, а также GFAP. Все остальные маркеры через 16 после окончания оперативного вмешательства отличались от начального уровня с должным уровнем статистической значимости.

Таблица 49. Динамика маркёров по контрольным точкам

| Маркёр | Контрольная точка исследования | | |
|-----------------|--------------------------------|---|--|
| | До операции | Конец ИК | Через 16 часов после операции |
| S-100-β (нг/мл) | 226,10 [145,00– 376,10] | 682,00 [453,50– 965,65] (p < 0,000001) | 171,40 [110,12 – 314,91] (p=0,0053) |
| NSE (нг/мл) | 11,42 [4,33– 17,10] | 23,30 [11,19– 39,64] (p < 0,000001) | 19,67 [9,15– 31,94] (p=0,00008) |
| GFAP (нг/мл) | 0,1121 [0,1061– 0,1212] | 0,1215 [0,1135– 0,1433] (p < 0,000001) | 0,1181 [0,1095– 0,1231] (p=0,062) |
| IL-1b (пг/мл) | 3,11 [2,55– 3,67] | 3,50 [3,01– 4,40] (p=0,00026) | 3,17 [2,66 – 4,01] (p=0,01689) |
| IL -6 (пг/мл) | 2,10 [0,93 – 2,55] | 10,75 [3,38– 23,61] (p < 0,000001) | 16,18 [3,10– 27,18] (p < 0,000001) |
| IL -10 (пг/мл) | 0,79 [0,62– 1,28] | 7,65 [3,03– 13,60] (p < 0,000001) | 0,94 [0,70– 1,79] (p=0,713) |
| TNF-α (пг/мл) | 1,14 [0,86 – 1,29] | 1,33 [1,10– 2,10] (p=0,00012) | 1,13 [0,97– 1,45] (p=0,438) |

Примечание. Для концентрации маркёров во 2 и 3 контрольной точке указана статистическая значимость отличия от концентрации в 1 контрольной точке согласно критерию Уилкоксона.

В таблице 50 представлена характеристика исследуемых групп 1 и 2, которые образовались после разделения пациентов по факту применения трансфузии. Пациенты обеих групп были сопоставимы по соотношению пациентов мужского и женского пола, виду ВПС, типу хирургического доступа и времени пережатия аорты. При этом группы статистически значимо отличались между собой по возрасту, росту и массе тела пациентов, а также по длительности ИК. Помимо этого, пациенты отличались по уровню гемоглобина на всех этапах операции: выше его концентрация была до начала операции в группе 1, но во время ИК и в конце операции соотношение изменилось в пользу группы 2. При этом по показателям кислородного транспорта, таким как сатурация венозной крови, уровень лактата и церебральная оксиметрия группы статистически значимо не отличались, также как и по числу пациентов с инотропной поддержкой.

Таблица 50. Характеристика пациентов группы 1 и группы 2

| Признак | Группа 1 (n=30) | Группа 2 (n=48) | p |
|---|-------------------|---------------------|---------|
| Мужской пол, n | 11 | 20 | 0,6607 |
| Женский пол, n | 19 | 28 | |
| Возраст, мес | 15 [12 – 28] | 11 [8 – 18] | 0,0064 |
| Масса тела, кг | 10,3 [8 – 12] | 8 [5,5 – 9,6] | 0,0008 |
| Рост, см | 81 [75,75 – 90,5] | 71 [60,75 – 78,5] | 0,0002 |
| Диагнозы, n (%) | | | 0,1053 |
| ДМПП, n | 20 | 23 | |
| ДМЖП, n | 10 | 25 | |
| Хирургический доступ, n (%) | | | 0,3723 |
| Срединная стернотомия | 19 | 35 | |
| Боковой доступ | 11 | 13 | |
| Время ИК, мин | 43 [38 – 50] | 50 [40 – 63] | 0,0450 |
| Время пережатия аорты, мин | 27 [21 – 33] | 31 [25,5 – 42,5] | 0,0640 |
| Лабораторные показатели | | | |
| Нб до операции (г/л) | 123 [115 – 128] | 113 [108,5 – 117,5] | 0,00003 |
| Нб во время ИК операции (г/л) | 87 [81 – 91,5] | 89 [85 – 98,5] | 0,0528 |
| Нб в конце операции (г/л) | 105 [100 – 110,5] | 123 [112 – 134] | 0,00001 |
| Венозная сатурация крови во время ИК (%) | 71 [67 – 73,25] | 69,5 [65 – 73,5] | 0,1990 |
| Венозная сатурация крови в конце операции (%) | 71 [68,5 – 75] | 70 [65 – 77] | 0,1891 |
| Лактат крови во время ИК (ммоль/л) | 1,3 [1,1 – 1,55] | 1,3 [1,15 – 1,4] | 0,3459 |
| Лактат крови в конце операции (ммоль/л) | 1,3 [1,15 – 1,5] | 1,3 [1,0 – 1,5] | 0,2602 |
| Показатели мониторинга | | | |
| Показатели NIRS перед операцией (%) | 77 [72 – 80] | 75 [70 – 78] | 0,0568 |
| Показатели NIRS во время ИК (%) | 79 [77 – 81,25] | 77 [74 – 82] | 0,0835 |
| Показатели NIRS в конце операции (%) | 78 [75 – 82,5] | 77 [74 – 80] | 0,0894 |
| Инотропные препараты | | | |
| Пациенты с применением инотропных препаратов | 11 | 27 | 0,0923 |

При разделении всех исследованных пациентов на 2 группы по факту применения трансфузии в интраоперационном периоде можно наблюдать общую тенденцию к более высокому уровню всех маркёров в группе с применением эритроцитарной взвеси. Стоит отметить, что на начальном этапе значения между группами не отличались для всех маркёров.

При изучении маркёров церебрального повреждения установлено, что белок S-100-β имел более высокую концентрацию во 2 контрольной точке – после завершения ИК, среди пациентов 2 группы, что подтверждено должным уровнем статистической значимости

($p=0,024$). NSE, был выше среди пациентов с трансфузией во 2 контрольной точке ($p=0,023$), но, кроме того, показал отличия и в 3 точке исследования ($p=0,044$). Аналогично белку S-100-β продемонстрировал картину повышения GFAP после ИК ($p=0,035$), однако, нельзя не заметить и его большие значения в группе 2 через 16 часов после операции, которые, тем не менее, формально нельзя считать значимыми, поскольку $p=0,062$. Все описанные значения представлены в таблице 51.

При анализе маркёров СВО были получены следующие данные. Сывороточная концентрация IL-1b была значимо выше в группе с трансфузией ($p=0,011$) после ИК и имела тенденцию к таковой разнице на следующие сутки (через 16 часов) после операции, без достаточных значений уровня статистической значимости, но близкие к таковым – $p=0,060$. Маркёр СВО IL-6 демонстрировал различия в значениях только на послеоперационном этапе в 3 контрольной точке ($p=0,021$). Аналогичная картина концентрации отмечена у IL-10, значения которого были выше в группе с трансфузией в 3 контрольной точке ($p=0,018$). Маркёр TNF-α имел значения выше среди пациентов в группе 2 только при измерении сразу же после окончания ИК ($p=0,011$).

Таблица 51. Динамика маркёров по контрольным точкам в группах.

| Маркер | Контрольная точка | Группа 1 | Группа 2 | p |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| S-100-β (нг/мл) | До операции | 186,90 [141,70– 336,00] | 260,80 [154,85– 459,71] | 0,084 |
| | Конец ИК | 509,90 [379,30– 871,70] | 717,10 [517,90– 1195,33] | 0,024 |
| | Через 16 часов после операции | 165,40 [141,00– 271,90] | 183,45 [106,06– 347,65] | 0,247 |
| NSE (нг/мл) | До операции | 11,89 [5,90– 16,31] | 10,36 [4,03– 17,34] | 0,247 |
| | Конец ИК | 17,55 [11,19– 26,41] | 34,05 [17,06– 44,90] | 0,023 |
| | Через 16 часов после операции | 17,63 [7,43– 21,66] | 22,23 [10,60– 41,17] | 0,044 |
| GFAP (нг/мл) | До операции | 0,1128 [0,1101– 0,1178] | 0,1102 [0,1052– 0,1232] | 0,134 |
| | Конец ИК | 0,1190 [0,1135– 0,1245] | 0,1231 [0,1138– 0,1493] | 0,035 |
| | Через 16 часов после операции | 0,1156 [0,1099– 0,1193] | 0,1211 [0,1083– 0,1299] | 0,062 |
| IL -1b (пг/мл) | До операции | 2,97 [2,52– 3,66] | 3,17 [2,56– 3,70] | 0,436 |
| | Конец ИК | 3,13 [2,88– 3,71] | 3,88 [3,23– 4,63] | 0,011 |
| | Через 16 часов после операции | 3,04 [2,64– 3,49] | 3,3 [2,71– 4,06] | 0,060 |
| IL -6 (пг/мл) | До операции | 2,14 [1,08 – 2,47] | 2,11 [0,89 – 2,63] | 0,451 |
| | Конец ИК | 12,28 [3,06– 17,41] | 9,07 [3,43– 27,16] | 0,231 |
| | Через 16 часов после операции | 11,92 [2,21– 18,88] | 18,97 [4,45– 38,25] | 0,021 |
| IL -10 (пг/мл) | До операции | 0,66 [0,59– 1,04] | 0,88 [0,62– 1,29] | 0,11 |
| | Конец ИК | 6,32 [2,71– 12,20] | 8,29 [3,55– 15,95] | 0,123 |
| | Через 16 часов после операции | 0,82 [0,62– 1,46] | 1,03 [0,45– 1,89] | 0,018 |
| TNF-α (пг/мл) | До операции | 1,19 [0,93– 1,28] | 1,04 [0,83– 1,28] | 0,126 |
| | Конец ИК | 1,26 [1,04– 1,34] | 1,52 [1,15– 12,22] | 0,011 |
| | Через 16 часов после операции | 1,11 [0,98– 1,24] | 1,18 [1,01– 1,95] | 0,104 |

Если говорить о нейровоспалении как о реализации системного воспаления, то следует ожидать связи маркёров церебрального повреждения с маркёрами СВО. Анализ выявил следующие статистически значимые корреляции (таб. 52). В интраоперационном периоде: после завершения ИК концентрация белка S-100-β коррелировала с TNF-α. NSE коррелировал с умеренной силой с TNF-α, а также имелась корреляция и с IL-6. В точке наблюдения через 16 часов после оперативного вмешательства концентрация белка S-100-β имела умеренную корреляцию с IL-1b и слабую с TNF-α. В то же время, NSE имел умеренной силы взаимосвязь с TNF-α и заметную связь с концентрацией в крови IL-6.

Таблица 52. Корреляция маркёров церебрального повреждения и маркёров СВО

| Корреляция маркёров во 2 контрольной точке | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| | белок S-100-β | NSE | GFAP |
| IL -1b | 0,14176 (p=0,21569) | -0,14474 (p=0,20611) | 0,03819 (p=0,73990) |
| IL -6 | 0,09605 (p=0,40284) | 0,35 (p = 0,00206) * | -0,04037 (p=0,72566) |
| IL -10 | -0,00108 (p=0,99250) | 0,05147 (p=0,65450) | 0,02675 (p=0,81616) |
| TNF-α | 0,23 (p = 0,04762) * | 0,30 (p = 0,0071) * | 0,06155 (p=0,59244) |
| Корреляция маркёров в 3 контрольной точке | | | |
| | белок S-100-β | NSE | GFAP |
| IL -1b | 0,32 (p = 0,00474) * | -0,15412 (p=0,17789) | 0,15316 (p=0,18066) |
| IL -6 | 0,03485 (p=0,76193) | 0,50 (p = 0,00001) * | 0,11572 (p=0,31302) |
| IL -10 | 0,12187 (p=0,28782) | -0,04421 (p=0,70072) | 0,10806 (p=0,34632) |
| TNF-α | 0,28 (p = 0,00474) * | 0,43 (p = 0,00010) * | 0,21933 (p=0,05530) |

Примечание. * – статистически значимые корреляции (p<0,05).

Для выявления взаимосвязи факта использования компонентов донорской крови в интраоперационном периоде с концентрацией маркеров СВО был проведён корреляционный анализ, который во 2 контрольной точке выявил следующие статистически значимые закономерности: IL-1b – Rho = 0,27 (p = 0,01913); TNF-α – Rho = 0,27 (p = 0,01599). В 3 точке определения концентрации маркёров СВО взаимосвязь их с трансфузией отмечена у IL-6 Rho = 0,24 (p = 0,03951) и IL-10 Rho = 0,25 (p = 0,02626). По шкале оценки силы связи Чеддока все выявленные корреляции оцениваются как слабые так как имеют значения Rho не выше 0,3.

Касательно маркёров церебрального повреждения можно отметить только тенденции к наличию статистически значимой корреляции. Так, белок S-100-β показал коэффициент Спирмена равный 0,22 с p= 0,05651 в точке после завершения ИК. По NSE в этот же временной отрезок отмечено Rho = 0,22 при p= 0,06386. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе GFAP с Rho = 0,22 и p= 0,05716.

Для диагностики влияния объёма всей применённой интраоперационно трансфузии во 2 группе пациентов необходимо проанализировать, сколько эритроцитарной взвеси приходилось на кг тела пациента. Медианное значение равнялось 22,73 [14,40 – 29,82] мл/кг. При анализе корреляции исследованных маркёров с объемом суммарно трансфузии на кг массы тела пациента выявлено: что IL-1b, согласно шкале оценки корреляционной связи Чеддока, имел умеренную корреляцию как во второй контрольной точке ($Rho = 0,37$ $p = 0,010$): так и в третьей ($Rho = 0,33$ $p = 0,023$). TNF- α также имел умеренную корреляцию с объемом трансфузии, но только в точке после завершения ИК ($Rho = 0,31$ $p = 0,034$). Анализ для других маркеров СВО – IL-6 и IL-10 не выявил статистически значимой корреляции. Среди маркёров церебрального повреждения белок S-100- β показал умеренную корреляцию с трансфузией во второй ($Rho = 0,48$ $p = 0,00065$) и третьей контрольной точке ($Rho = 0,36$ $p = 0,01330$). Нейронспецифическая енолаза продемонстрировала аналогичную картину: $Rho = 0,41$ $p = 0,00421$ – после завершения ИК и $Rho = 0,35$ $p = 0,01667$ – через 16 часов после оперативного вмешательства. Глиальный фибриллярный кислый белок статистически значимой связи с объемом трансфузии не имел. Таким образом выявлена связь, демонстрирующая увеличение концентрации большинства маркёров с увеличением дозы трансфузии на кг массы тела.

Обсуждение. *Динамика маркеров.* Из данных таблицы 1 можно видеть, что наивысшие концентрации для большинства исследованных маркёров отмечались во 2 контрольной точке, что является логичным, исходя из механизма их появления в крови. Так, белок S-100- β является специфичным для головного мозга, находится в астроцитах и появляется в крови только при повреждении гематоэнцефалического барьера, при этом его сывороточная концентрация коррелирует с объёмом поражения нейронов [220,221]. Согласно литературным данным, его максимальная концентрация достигается к концу ИК и затем резко снижается, при отсутствии деструктивных для головного мозга факторов [224], что соответствует полученным нами данным. Учитывая, что период полураспада белка S-100- β равен 2 часам [224], понятным является снижение его уровня в крови пациентов через 16 часов даже ниже дооперационного уровня. Второй маркёр церебрального повреждения также является строго тканеспецифичным для нейронов, поскольку представляет собой внутриклеточный фермент и повышение его уровня свидетельствует о наличии церебрального повреждения [222,225]. По данным исследований известно, что пика концентрации NSE достигает в конце ИК и через 6 часов после его завершения [224], после чего постепенно снижается. В нашем исследовании была зафиксирована максимальная концентрация данного маркёр как раз после завершения ИК. Второй пик его концентрации наблюдать не представлялось возможным, поскольку следующая точка забора сыворотки

крови была через 16 часов после завершения оперативного вмешательства, в которой возможно увидеть конечную фазу снижения NSE от его максимального уровня. Тем не менее, в этой контрольной точке он всё еще был выше, чем на дооперационном уровне, что соотносится с результатами других исследований данного маркера в кардиохирургии [224]. Последним маркером повреждения головного мозга выступал GFAP, являющийся специфичным для астроцитов и повышение уровня которого в крови пациента говорит о нарушении структуры ГЭБ [226], также ассоциировано с послеоперационными когнитивными нарушениями [227]. По результатам нашего анализа пик концентрации из всех контрольных точек был на момент после завершения, то есть в период максимальной нагрузки патологических факторов на головной мозг пациента. Однако, такие показатели не соотносятся с данными других похожих исследований, в которых пик концентрации GFAP отмечался через 24 [228] и даже через 72 часа [229] от начала операции. Вероятно, в последующих исследованиях по данной тематике перспективным будет расширение нами временного интервала изучения маркеров для получения максимальной информации об изменении их концентрации.

Касательно маркеров СВО было изучено в исследовании 4 маркера. Первый из них – IL-1, семейство которого включает IL-1a, IL-1b и IL-1RN. Мы в своём исследовании использовали IL-1b, обладающий провоспалительными эффектами и коротким периодом полураспада [230]. Описанными характеристиками и обусловлена та его динамика, которую можно наблюдать из наших данных – пик концентрации маркера отмечался после завершения ИК, то есть после наибольшего среди всей операции патологического воздействия. В дальнейшем наблюдалось снижение концентрации и возвращение к дооперационному уровню, что соотносится с результатами других аналогичных исследований [231]. IL-6 является маркером СВО с двойным – про- и противовоспалительным действием и отличается разнообразием клеток, продуцирующих его (кардиомиоциты, фибробласты, эндотелиоциты) [232,233.]. При анализе IL-6 наблюдалась картина его повышения в период ИК с дальнейшим его повышением на следующие сутки. Исходя из данных литературы, согласно которым пик концентрации маркера достигает через 24 часа от начала операции [234], в нашем исследовании значения IL-6 должны быть таковыми в 3 контрольной точке, что и было отмечено при анализе. IL-10 представляет собой противовоспалительный цитокин и известно, что повышенные его концентрации в послеоперационном периоде ассоциированы с иммуносупрессией и повышенным риском развития инфекционных осложнений [235]. Наивысшей точкой концентрации данного маркера, по нашим данным, конец ИК, что согласуется с результатами других похожих исследований [236], с дальнейшим быстрым её снижением через 16 часов почти до

начального дооперационного уровня. Таким образом, для исследованной группы пациентов риск описанных осложнений и иммуносупрессии был минимален, что обусловлено малым временем ИК, с которым у IL-10 наблюдается корреляция по результатам Gorjipour F. и соавторов [237]. Динамика TNF- α , полученная нами, была сходна с другими работами по изучению данного маркера в детской кардиохирургии [238]. Пиковая концентрация, как и у IL-1b и IL-10, наблюдалась во 2 контрольной точке со снижением до начального уровня в 3 точке, что логично, учитывая его непродолжительный период полувыведения и прямую связь с повреждающими факторами операции, главным из которых выступает ИК. Учитывая благоприятный исход для всех пациентов в исследовании, неосложненный и непродолжительный реанимационный период для них, можно говорить о том, что подтверждаются данные, полученные Gorjipour F. и de Fontnouvelle CA [237, 238]. По их данным, у пациентов с оперативной коррекцией ВПС была обнаружена корреляция высоких концентраций TNF- α и более продолжительного периода нахождения в реанимации искусственной вентиляции легких, чего не наблюдалось для пациентов нашего исследования, у которых значения маркера через 16 часов после вмешательства находились на дооперационном уровне.

Взаимосвязь трансфузии с выраженностью СВО и нейровоспаления. Если говорить о значении трансфузии в развитии церебрального повреждения, то стоит акцентировать внимание на данных, описанных в таблице 3. Исходя из них, выраженность повреждения нейроваскулярной единицы была значимо выше в группе с применением эритроцитарной взвеси, учитывая более высокие значения всех трёх специфических маркеров (белка S-100- β , NSE и GFAP). Однако, нельзя не отметить определённые ограничения нашего исследования, которые наглядно представлены в таблице 2. Во-первых, группы отличались между собой по антропометрическим данным и возрасту пациентов и именно этим чаще всего и было обусловлено применение трансфузии, так как в нашей клинике удалось пока достичь проведения ИК детям без компонентов донорской крови только начиная с 7,5 кг. Группы также отличались по уровню гемоглобина в большую сторону в группе 2, что на этапе ИК и в конце оперативного вмешательства обусловлено применением трансфузии в ней. Однако, по показателям кислородного транспорта группы значимо не отличались и потому можно исключить факт влияния гипоксии на головной мозг. Стоит отметить и то, что группы 1 и 2 хоть и незначительно, но отличались между собой по времени ИК. По длительности пережатия аорты такой разницы не отмечено. Указанные аспекты могли бы, теоретически, потенцировать больший выброс маркеров СВО в группе 2, как и отмечалось по нашим результатам. Тем не менее, если рассматривать теорию о том, что источником нейровоспаления является как прямые повреждающие факторы, так и СВО [214, 239], то

должна существовать корреляция между маркерами СВО и маркерами церебрального повреждения. Данная корреляция, по полученным нами данным, отмечалась как на стадии после ИК, так и через 16 часов после операции. Таким образом, подтверждается, что у исследованных пациентов главным фактором, потенцирующим развитие нейровоспаления является СВО. Доказательством того, что именно трансфузия стала его причиной является наличие корреляционной связи между фактом трансфузии и исследованными маркерами. Еще выше был коэффициент корреляции между дозой интраоперационной трансфузии на кг пациента и маркерами. Такие результаты полностью соотносятся с другими исследованиями, доказавшими влияние трансфузии на развитие церебрального повреждения и делирия в детской кардиохирургии [240, 241]. Учитывая все негативные последствия трансфузии [242], в том числе, доказанные и в нашем исследовании, кажутся перспективными исследования, направленные на минимизацию использования компонентов донорской крови [243] и изучение различных аспектов их влияния на организм пациента.

Заключение

1. Пик концентрации маркеров церебрального повреждения (S-100-β, NSE, GFAP) и СВО (IL-1b, IL-6, IL-10, TNF-α), приходился на этап после завершения ИК для всех исследованных маркеров, кроме IL-6, у которого максимальная концентрация наблюдалась через 16 часов после операции.
2. В ходе сравнения группы с использованием трансфузии и с отказом от нее, были выявлены статистически более высокие показатели маркеров церебрального повреждения на этапе после завершения ИК для S-100-β, NSE и GFAP и через 16 часов после операции для GFAP. Маркеры СВО – IL-1 b TNF-α были значимо выше после завершения ИК, а IL-6 и IL-10 – через 16 часов после оперативного вмешательства.
3. Наблюдалась слабая и умеренная корреляция степени выраженности церебрального повреждения и СВО с фактом применения эритроцитарной взвеси и её дозой на кг массы тела пациента. Приведённые данные являются подтверждением того, что интраоперационная трансфузия выступает источником повышенного уровня СВО и нейровоспаления с дальнейшим церебральным повреждением у детей при оперативной коррекции септальных ВПС.

Глава 26. Гемодинамические эффекты диализаторов на основе полисульфата и полиметилметакрилата при онлайн гемодиализации у кардиохирургических пациентов с нестабильной гемодинамикой и острым повреждением почек

Цель – оценить эффективность различных моделей гемодиализаторов при ГДФ-онлайн с позиции гемодинамической переносимости процедуры и достижения необходимых клинических результатов у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и нестабильной гемодинамикой.

Острое повреждение почек (ОПП), требующее проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), встречается примерно у 15% пациентов отделений интенсивной терапии [244]. Интрадиализная гипотензия (ИГ), является частым нежелательным осложнением, возникающим во время сеансов ЗПТ у пациентов в критическом состоянии, вне зависимости от используемой модальности и ассоциируется с более высокой внутрибольничной летальностью [245]. Эпизоды артериальной гипотензии во время ЗПТ приводят к снижению перфузии почек с дальнейшим ухудшением восстановления почечной функции у пациентов с ОПП [246]. Исследования в отношении когорты пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих постоянное лечение интермиттирующими методами ЗПТ, дают основания полагать, что применение некоторых способов преодоления ИГ (например, «холодный» диализат с высоким уровнем натрия) позволяет уменьшить вероятность ее возникновения. В то же время современные систематические обзоры исследований об ограничении ИГ у критических пациентов с ОПП не показывают убедительных преимуществ какого-либо определенного метода [247]. В связи с этим поиск эффективных способов нивелирования и профилактики ИГ и ее последствий не теряет своей актуальности. Биологическая несовместимость мембраны диализатора может провоцировать вазодилатацию (в том числе анафилаксию) и является одним из факторов, располагающих к ИГ. Биологическая несовместимость характеризует высокую выраженность активации лейкоцитов и комплемента в экстракорпоральном контуре, в первую очередь на мембране диализатора, где кровь вступает в контакт с нефизиологическим биоматериалом [247, 248].

Биосовместимость считается наиболее важным отличительным качеством синтетических мембран по сравнению с целлюлозными. Мембраны из синтетических полимеров (полиметилметакрилата (ПММА), полиэфирсульфона, полисульфона (ПС) или полиакрилонитрила (ПАН)) считаются высоко биосовместимыми и в настоящее время широко используются в повседневной клинической практике, так как практически сводят к минимуму активацию комплемента и воспалительную реакцию крови, в отличие от

мембран из немодифицированной целлюлозы, используемых в прошлом [249]. Так, в исследовании Furuta et al. в группе пожилых пациентов с коморбидной патологией продемонстрировано, что использование мембран на основе ПАН (AN69) во время интермиттирующего гемодиализа приводит к достоверно меньшей частоте эпизодов ИГ и более эффективному клиренсу воспалительных цитокинов по сравнению с диализаторами на основе ПС [250].

Гемофильтры на основе синтетических материалов имеют высокий коэффициент ультрафильтрации (более 25 мл/ч/мм.рт.ст./м²), высокую диффузионную и конвективную производительность. Они обладают высокой проницаемостью для метаболитов средней молекулярной массы и способны за счет адсорбции связывать на своей поверхности цитокины и эндотоксин, как например, мембрана на основе ПММА и ПАН, что является предпочтительным у критических больных [251]. Адсорбционные характеристики во многом определяют и биосовместимость. Поэтому от выбора мембраны может зависеть и гемодинамическая стабильность во время процедуры ЗПТ, что влияет на клинические результаты и достижение предписанных характеристик. На сегодняшний день возможность безопасного применения интермиттирующих методик у критических пациентов с ОПП изучена недостаточно, во многом из-за того, что продленная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) считается оптимальной модальностью у критических пациентов с нестабильной гемодинамикой [252]. Вместе с тем, известно, что интермиттирующие методы ЗПТ более рентабельны в краткосрочной перспективе по сравнению с продленными, где требуются большие экономические и организационные затраты, связанные с необходимостью дополнительного обучения персонала и стоимостью расходных материалов (особенно стерильного субституата/диализата) [253]. Вопрос, какой именно способ ЗПТ наиболее эффективен и максимально лишен недостатков у пациентов с ОПП остается открытым, и продолжающиеся исследования в дальнейшем должны внести определенную ясность.

Цель исследования - оценить эффективность различных моделей гемодиализаторов при ГДФ-онлайн с позиции гемодинамической переносимости процедуры и достижения необходимых клинических результатов у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и нестабильной гемодинамикой.

Материал и методы. Одобрено локальным этическим комитетом проспективное рандомизированное исследование на базе отделения анестезиологии и реанимации НИИ КПССЗ г. Кемерово, Россия. Информированное согласие на возможное включение в исследование было получено от всех пациентов при предоперационном осмотре. Исследованы данные 60 пациентов, последовательно поступавших в отделение реанимации

с развитием полиорганной дисфункции, включая ОПП (критерии KDIGO [254]), после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК), и потребовавших ЗПТ.

Рандомизация методом конвертов на 2 группы:

- 1 группа, n=30 - ГДФ-онлайн с использованием изоосмолярного диализата (Na - 140 ммоль/л, t-37⁰C) и диализатора из модифицированного ПС FX800 (Fresenius Medical Care, Германия).

- 2 группа, n=30 - ГДФ-онлайн с использованием изоосмолярного диализата (Na - 140 ммоль/л, t-37⁰C) и диализатора на основе ПММА, ВК-2.1U (Toray Medical Co. Ltd., Токио, Япония). Все пациенты находились на искусственной вентиляции легких, получали вазопрессорную терапию норэпинефрином и инфузионно-трансфузионную терапию в соответствии с клинической потребностью. Группы статистически значимо различались по полу, длительности ИК, количеству случаев олигурии (диурез <0,5 мл/кг/ч в течение ≥12 часов) и объему достигнутой ультрафильтрации, по другим клинико-антропометрическим данным были сопоставимы, данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) (таб. 53).

Таблица 53. Клинико-антропометрические данные в группах

| | ГДФ-ОНЛАЙН ПС (N-30) | ГДФ-ОНЛАЙН ПММА (N-30) | P |
|--|-------------------------|---------------------------|-------|
| МУЖСКОЙ ПОЛ, N (%) | 27 (90%) | 19 (63%) | 0,015 |
| ВОЗРАСТ, ЛЕТ* | 62,07±4,19* | 63,77±3,99* | 0,113 |
| ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА, КГ\М ² | 29,27±4,64* | 29,86±4,86* | 0,631 |
| ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА, М ² | 2,0±0,18* | 2,03±0,24* | 0,583 |
| АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ, N (%) | 17 (57%) | 16 (53%) | 0,797 |
| КЛАСС НК (NYHA) N (%): | | | |
| 2 | 6(35%) | 6(37%) | 1 |
| 3 | 11 (65%) | 10 (63%) | 0,788 |
| ОПЕРАЦИИ ПО ПРОТЕЗИРОВАНИЮ/ПЛАСТИКЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА, N (%) | 13 (43%) | 14 (47%) | 0,797 |
| ФК II, N (%) | 4 (31%) | 6 (43%) | 0,492 |
| ФК III, N (%) | 9 (79%) | 8 (57%) | 0,776 |
| ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИК, МИН | 126,17±4,72* | 130,93±9,58* | 0,019 |
| ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ КРОВОПОТЕРЯ, МЛ | 624,33±51,84* | 644,67±49,32* | 0,125 |
| ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ГДФ- ОНЛАЙН, МИН | 272,9±62,5* | 253,13±18,62* | 0,102 |

| | | | |
|--|--------------|--------------|--------|
| ОБЪЕМ ДОСТИГНУТОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ, МЛ | 1731±665* | 2455±278* | 0,0001 |
| КРЕАТИНИН, МКМОЛЬ\Л | 139,9±62,11* | 131,3±55,87* | 0,1 |
| ОЛИГУРИЯ, N (%) | 3 (10%) | 11(37%) | 0,015 |
| SOFA, БАЛЛЫ | 12,8±2,074* | 13,07±1,818* | 0,598 |
| EuroSCORE II, баллы | 5,11±2,48* | 5,39±2,43* | 0,665 |

Примечание. ГДФ - гемодиализ; ПС - полисульфон; ПММА - полиметилметакрилат; НК - недостаточность кровообращения (классификация New York Heart Association - Нью-Йоркская ассоциация сердца); ФК - функциональный класс; ИК - искусственное кровообращение; EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) - шкала оценки периоперационного риска кардиохирургических операций; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment - шкала динамической оценки органной дисфункции. *Значения выражены как M±SD – Mean; Standard Deviation.

Критерии включения: пациенты с органной дисфункцией, включая 2 стадию ОПП по классификации KDIGO (диурез <0,5 мл/кг/ч в течение ≥12 часов или 2-кратное увеличение сывороточного креатинина).

Критерии исключения: пациенты без развития ОПП в послеоперационном периоде; пациенты с кардиотонической поддержкой двумя кардиотониками и сердечным индексом (СИ) <2,5 л\мин\м²; анурия, требующая постоянного контроля волемического статуса. Рандомизация на группы и инициация ЗПТ проводились в зависимости от соответствия критериям включения и не ранее 12 ч после окончания операции. В течение 12 ч послеоперационного периода оценивался диурез, олигурия отмечалась у 3 (10%) пациентов в группе «ГДФ-онлайн ПС» и у 11 (37%) в группе «ГДФ-онлайн ПММА». Двукратный прирост креатинина наблюдался у каждого пациента в группах. ГДФ-онлайн проводилась на аппарате Fresenius 5008 (Fresenius Medical Care, Германия) и была единственным методом ЗПТ у всех исследуемых. Антикоагуляция поддерживалась внутривенным введением гепарина под контролем активированного времени свертывания (аппарат «АСТ Plus», Medtronic, США), целевой уровень последнего составлял 180-200 сек. Всем пациентам проводился контроль массы тела. Поток крови составил 200 мл/мин, поток диализата - 500 мл/мин. Автоматический расчет подачи субституата осуществлялся в режиме постдилюции (в среднем 68 мл/мин - 49 мл/кг/час). Целевая доза Kt/V - 1,2 в режиме аппаратного мониторинга доставленной дозы. Использовался кислотный концентрат для гемодиализа AC-F 313/1 и сухой бикарбонатный концентрат ВІВAG 900г (Fresenius Medical Care, Германия). Объем ультрафильтрации определялся индивидуально в зависимости от жидкостного баланса и показателей гемодинамики. У всех пациентов инвазивно с использованием монитора PiCCOplus (Pulsion Medical Systems, Германия) регистрировались следующие гемодинамические показатели: систолическое артериальное

давление (САД), диастолическое и среднее артериальное давление, СИ, индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). Бедренную артерию катетеризировали термодилуционным катетером (5F, PV1520L20 PULSIOCATH, Pulsion Medical Systems, Германия). Термодилуция осуществлялась путем трехкратного введения 15 мл охлажденного до 4 °С раствора 0,9% натрия хлорида через центральный венозный катетер 8F, также используемый для введения лекарственных препаратов и инфузионных сред. Индексированные показатели исследовались в периоды гемодинамической стабильности до и сразу после сеанса ГДФ-онлайн. Артериальное давление и дозировки норэпинефрина регистрировали до процедуры и в течение каждого часа до ее завершения. Снижение САД менее 90 мм.рт.ст. во время сеанса расценивалось как ИГ и требовало коррекции путем увеличения норэпинефрина, использования инфузионного болюса или уменьшения скорости ультрафильтрации.

Проверка данных на нормальность распределения проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Сопоставление количественных показателей для контрольных точек «до ЗПТ / после ЗПТ» проводилось с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. При межгрупповом сравнении независимых выборок (табл. 1) для количественных данных использовался t-критерий Стьюдента, для качественных данных - U-критерий Манна-Уитни, учитывая, что характер распределения переменных не отличался от нормального. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчёты выполнялись в R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, версия 3.2.

Результаты. Параметры гемогидродинамического статуса до и после проведения сеансов ЗПТ представлены в таблице 54. В обеих группах наблюдалось улучшение показателей волемиического статуса – достоверно снижались ИГКДО и ИВСВЛ с более выраженной динамикой в группе «ГДФ-онлайн ПММА». Динамика значений СИ имела разнонаправленный характер. Так, в группе «ГДФ-онлайн ПС» отмечалось достоверное снижение значений СИ во время процедуры, тогда, как в группе «ГДФ-онлайн ПММА» наблюдалось его повышение.

Таблица 54 — Динамика показателей гемогидродинамического статуса

| Группа | показатель | До ЗПТ | После ЗПТ | p |
|--------------------|-------------------------------|-------------------|------------------|---------|
| ГДФ-онлайн ПС | СИ (л/мин/м ²) | 2,8 [2,6; 3] | 2,6 [2,5; 2,7] | 0,012 |
| | ИГКДО (мл/м ²) | 868 [780;930] | 725 [610;830] | <0,0001 |
| | ИВСВЛ (мл/кг) | 11,4 [9,3; 13] | 11 [9; 12] | 0,0007 |
| ГДФ-онлайн ПММА | СИ (л/мин/м ²) | 3,0 [2,8; 3,3] | 3,3[3,0;3,5] | 0,0003 |
| | ИГКДО (мл/м ²) | 965 [910;1030] | 715 [655;760] | <0,0001 |
| | ИВСВЛ (мл/кг) | 12,8 [11; 14] | 8,9 [8,3; 10] | <0,0001 |

Примечание. В таблице значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона; СИ – сердечный индекс; ИГКДО - индекс глобального конечно-диастолического объема; ИВСВЛ - индекс внесосудистой воды легких.

Сравнение САД и дозировок норэпинефрина исходно и в течение каждого часа ГДФ-онлайн позволило выявить статистически значимые различия в группах (Рис. 45, 46).

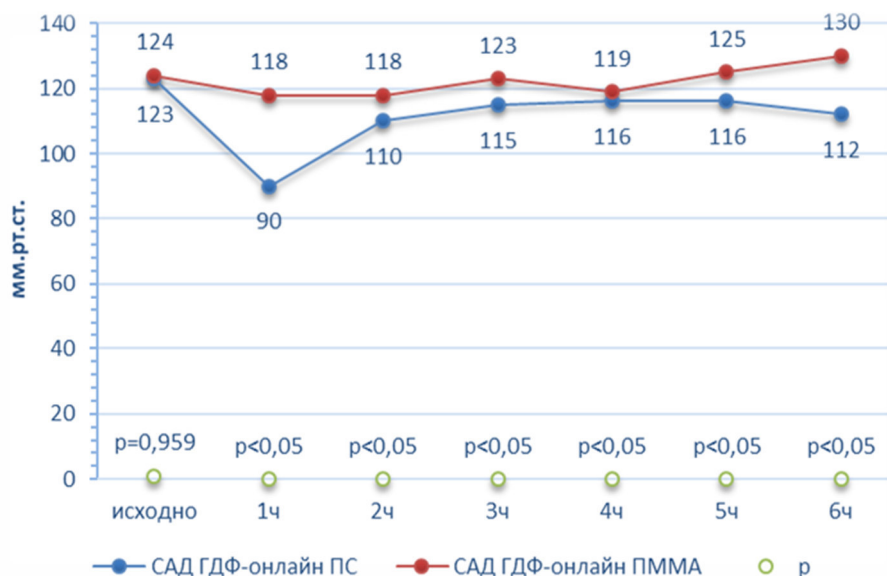


Рисунок 45 — Динамика систолического артериального давления в группах. Примечание.

Значения представлены в виде Медиан; Межгрупповое сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

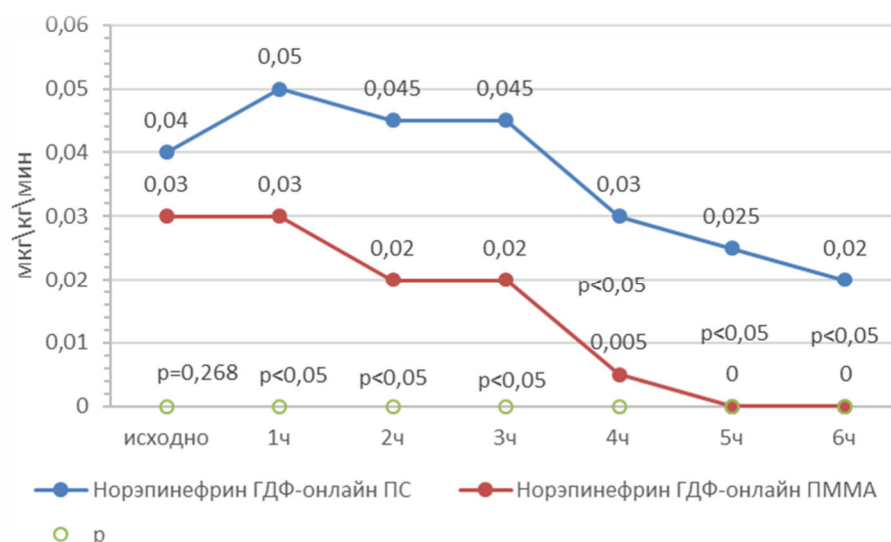


Рисунок 46 — Динамика норэпинефрина в группах. Примечание. Значения представлены в виде Медиан; Межгрупповое сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

В группе «ГДФ-онлайн ПС» более выраженное снижение САД было связано с началом сеанса ЗПТ, и сопровождалось увеличением дозировок норэпинефрина. В группе «ГДФ-онлайн ПММА», напротив, отмечался стабильный гемодинамический профиль и отсутствие необходимости в вазопрессорной поддержке к концу процедуры. Оценка частоты встречаемости ИГ также позволила выявить значимые различия в группах (Рис. 47).

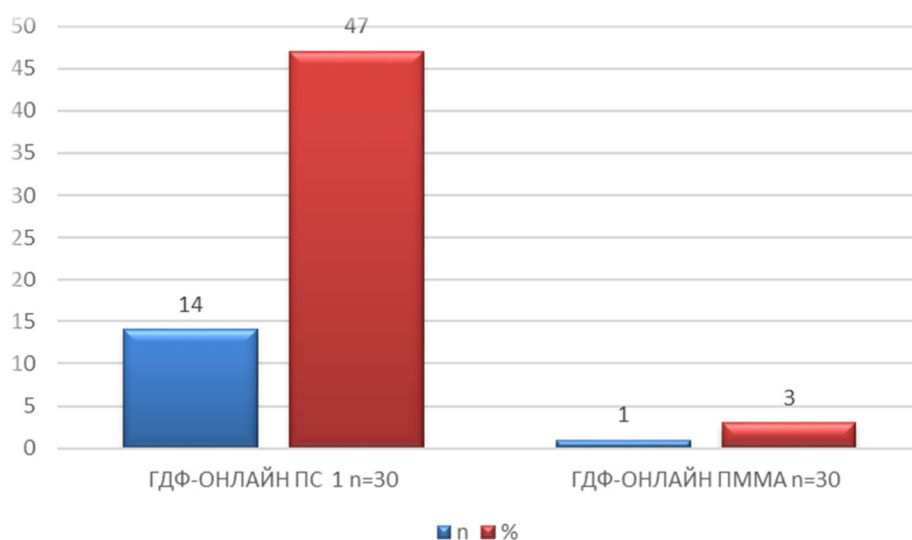


Рисунок 47 — Сравнение частоты встречаемости интрадиализной гипотензии в группах. Примечание. Сравнение частот встречаемости признаков осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму.

В Группе «ГДФ-онлайн ПС» зафиксирована достоверно большая частота встречаемости ИГ (снижение САД менее 90 мм.рт.ст) по сравнению с группой «ГДФ-онлайн ПММА», что не позволяло в полной мере достичь необходимых клинических предписаний (Таб. 55).

Таблица 55 — Клиническая характеристика течения процедуры

| | Группа 1 | | Группа 2 | |
|---|----------|----------|----------|----------|
| | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
| Досрочное прекращение процедуры | 2 | 6,67 | 0 | 0 |
| Нарушения ритма | 9 | 30 | 0 | 0 |
| Достижение предписанной дозы диализа (Kt/V) | 28 | 93,3 | 30 | 100 |
| Достижения целевой ультрафильтрации | 16 | 53,3 | 30 | 100 |

Обсуждение. Несмотря на то, что в настоящее время нет консенсуса в отношении точного определения термина «интрадиализная гипотензия», снижение САД <90 мм.рт.ст во время гемодиализа ассоциируется с высокой степенью летальности, особенно если исходный уровень САД определялся более 160 мм.рт.ст [255]. Более частые эпизоды ИГ связаны с отсутствием дальнейшего полноценного восстановления функции почек у пациентов, переживших ОПП, что в дальнейшем потребует продолжения ЗПТ [256]. ИГ может быть следствием низкого тонуса артериол и периферической вазодилатации и снижения сократительной функции левого желудочка. Сосудистый тонус и сократительная функция левого желудочка, как представляется, может ухудшаться непосредственно вследствие собственно процедуры гемодиализа [257]. Снижение сосудистого тонуса может быть вызвано индукцией выброса цитокинов, биологической несовместимостью диализной мембраны, использованием ацетата в качестве буфера диализирующего раствора, увеличением синтеза оксида азота или недостаточной продукцией эндогенного вазопрессина во время ультрафильтрации [258]. В связи с этим существуют различные стратегии профилактики и терапии ИГ, основанные на влиянии на один или несколько из выше приведенных патогенетических факторов [258]. Биосовместимость диализных мембран может быть определена как совокупность специфических взаимодействий между кровью и диализными мембранами: активация комплемента, тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов в течение процедур ЗПТ [259]. Результаты большинства клинических исследований демонстрируют эффективность биосовместимых диализных мембран с точки зрения улучшения выживаемости и восстановления функции почек при ОПП. Современные

синтетические мембраны (ПС, ПММА или ПАН) считаются биосовместимыми, в отличие от мембран на основе купрофана, используемых в прошлом, так как в меньшей степени активируют систему комплемента [260]. Характеристики трансмембранного транспорта и биосовместимости - две важные составляющие при выборе диализной мембраны, что во многом влияет на клинический исход у пациентов с ОПП, в том числе на частоту острой гемодинамической нестабильности и анафилактоидных реакций. Между тем и современные синтетические мембраны различаются по своим характеристикам биосовместимости, что может существенно повлиять на клинические результаты [261]. Тем не менее, полезные эффекты каждого мембранного материала оценивались в нескольких небольших рандомизированных клинических испытаниях, где в основном сравнивались регенерированная целлюлоза с синтетическими полимерными мембранами. Хотя эти результаты не имеют прямого отношения к сравнению синтетических полимерных мембран, используемых сегодня, следует признать, что не было обнаружено значительных различий между синтетическими полимерными мембранами и регенерированными целлюлозными мембранами, которым предписывают плохую биологическую совместимость [262]. Вместе с тем, мембраны на основе ПММА с эффектом адсорбции считаются высокоэффективными при гиперцитокинемических критических состояниях и могут быть наиболее полезны, например, у септических пациентов [262]. Для кардиохирургических пациентов с ПОН так же характерно значительное повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, при этом отмечается дисбаланс за счет преобладания активности провоспалительного звена [263]. Принимая во внимание вышеописанные концепции и собственный опыт, мы инициировали наше исследование, полагая, что выбор мембраны может положительно повлиять на эффективность ЗПТ и клинические результаты у пациентов с ОПП. Все исследуемые пациенты были исходно гемодинамически нестабильны и требовали вазопрессорной поддержки норэпинефрином. Условия проведения процедуры ГДФ-онлайн были одинаковы у всех пациентов, последние различались только выбором гемодиализатора (материала мембраны). В группе «ГДФ-онлайн ПС» отмечалась большая частота ИГ (снижение САД <90 мм.рт.ст у 14 пациентов (47%)), которая возникала на ранних этапах процедуры, до удаления значительного объема жидкости за счет ультрафильтрации. Это требовало увеличения дозирования норэпинефрина, инфузионного болюса 300 мл и уменьшения скорости ультрафильтрации, в 2-х случаях было необходимым полное прекращение процедуры (6.67%), нарушения ритма (фибрилляция предсердий) отмечены у 9 пациентов (30%), достижение целевой ультрафильтрации у 16 пациентов (53,3%) и предписанной дозы диализа (Kt/V) у 28 пациентов (93,3%). В группе «ГДФ-онлайн ПММА» ИГ регистрировалась лишь у одного пациента (3%), случаи полного

прекращения процедуры и нарушения ритма отсутствовали, целевая ультрафильтрация и предписанная дозы диализа достигнуты у всех пациентов группы.

На основании ИВСВЛ можно говорить об исходной интерстициальной перегрузке жидкостью у пациентов обеих групп. Анализ межгрупповых значений индексов позволил выявить в группе «ГДФ-онлайн ПММА» значительное снижение ИВСВЛ, увеличение СИ, нормализацию ИГКДО и отказ от вазопрессорной поддержки норэпинефрином к концу процедуры ЗПТ.

В группе «ГДФ-онлайн ПС», напротив, отмечено некоторое снижение СИ, минимальное уменьшение ИВСВЛ, нормализация ИГКДО, при сохраняющейся необходимости в инфузии норэпинефрина. В целом наши результаты согласуются с той теорией, что на интрадиализные гемодинамические профили могут влиять характеристики диализных мембран, это явление, по-видимому, связано с физико-химическими и структурными свойствами мембраны. Очевидно, что требуется дальнейшая целенаправленная исследовательская работа в этом направлении.

Заключение. На основании полученных данных можно говорить о минимальном негативном влиянии мембран ПММА на гемодинамику критических пациентов с ОПП во время ГДФ-онлайн, по сравнению с мембранами на основе ПС, что обеспечивает достижение необходимых клинических эффектов ЗПТ. Полученные результаты позволяют предположить относительную безопасность ГДФ-онлайн с использованием диализаторов на основе ПММА у тяжелых реанимационных пациентов.

Глава 27. Разработка методических подходов к компьютеризированному когнитивному тренингу при сердечно-сосудистых заболеваниях

Цель - оценка состояния нейрофизиологического статуса, изучение методических подходов к диагностике и прогнозированию когнитивных нарушений, а также восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренингов у пациентов с ССЗ, в том числе кардиохирургического профиля.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остающиеся основной причиной смертности и инвалидизации населения в России, вносят существенный вклад и в развитие когнитивных нарушений [266]. Между тем, качество жизни пожилого населения, среди прочего, обусловлено сохранностью интеллекта и уровнем социальной адаптации, который может снижаться при когнитивных нарушениях. Ведь благодаря когнитивным функциям происходит рациональное познание и взаимодействие с окружающим миром. Они включают в себя память, восприятие, внимание, гнозис и праксис, а также более функционально сложные процессы как мышление, интеллект и речь. Кроме того, когнитивные функции напрямую связаны с эмоционально-личностной и мотивационно-поведенческой сферами личности [267]. Однако, механизмы ухудшения когнитивных функций, ассоциированные с ССЗ, до конца не ясны. Предполагается, что префронтальная, париетальная кора головного мозга и структуры гиппокампа, задействованные в когнитивной деятельности, наиболее чувствительны к нарушению кровообращения за счёт их расположения в пограничных зонах мозга, которые снабжаются концевыми ветвями основных мозговых артерий [268, 269].

Особого внимания заслуживают пациенты после кардиохирургических вмешательств. Коронарное шунтирование (КШ) способствует снижению показателей сердечно-сосудистой смертности и улучшению качества жизни пациентов. Однако с проведением КШ связаны высокие риски послеоперационных когнитивных нарушений [270]. Нарушения когнитивных функций после КШ ассоциированы с трудностями в повседневной жизни, более высокой смертностью, ранним завершением трудовой деятельности и высокой зависимостью от окружения после выписки из стационара [271]. Возраст и продолжительность анестезии, низкий уровень образования, повторные вмешательства, послеоперационные инфекции и респираторные осложнения были факторами риска развития ранней ПОКД, оценка которой проводилась через 1 неделю после операции; однако лишь возраст был фактором риска поздней (оцененной через 3 месяца после оперативного вмешательства) когнитивной дисфункции [272]. На сегодняшний день влияние пола на развитие ПОКД после операции КШ практически не

изучалось. Гендерные различия в когнитивных функциях были выявлены у здоровых мужчин и женщин, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [273]. Поскольку психоэмоциональные нарушения более выражены и чаще наблюдаются у женщин, можно предполагать, что и в развитии ПОКД возможны гендерные особенности, при этом женский пол рассматривается как вероятный фактор риска послеоперационного когнитивного дефицита.

Особое отношение с позиции сохранения когнитивных функций заслуживают пациенты с гемодинамически значимым поражением прецеребральных и коронарных артерий. До сих пор остается спорным вопрос о реваскуляризации головного мозга при асимптомном течении стенозов внутренних сонных артерий. Недостаточно изучена частота и установление наиболее важных факторов риска развития ПОКД у пациентов при выполнении симультанных и гибридных сосудистых вмешательствах. Немногочисленны исследования в этом отношении и при изолированной каротидной эндартерэктомии.

Жалобы на ухудшение памяти, наиболее распространенные среди пожилых людей, часто считают признаком естественного старения [274, 275]. Такое заблуждение является причиной позднего обращения к специалистам за диагностикой возможных когнитивных расстройств. Без проведенной вовремя соответствующей профилактики, легкие формы когнитивных нарушений переходят в более тяжелые и способны вызвать необратимые изменения личности и снижение социальной адаптации [276]. В связи с тем, что эффективного медикаментозного лечения до сих пор не существует, разумно сфокусироваться на разработке профилактических и реабилитационных специализированных программ и тренингов для уменьшения проявлений когнитивного дефицита, это представляется перспективным для корректировки и поддержания когнитивных функций у пожилых людей, имеющих различную степень когнитивного дефицита [277, 278]. Преимущества компьютерных программ когнитивного тренинга в отличие от бумажных или бланковых тестов состоят в большем числе методик в одной программе, индивидуальной настройке когнитивной нагрузки, а также автоматизированной обработке и интерпретации результатов тестирования, получении рекомендаций, основанных на алгоритме «обратной связи. Повышение мотивации пациентов к реабилитационному процессу может достигаться за счёт применения элементов геймификации в программе и возможности самостоятельного использования тренинга пациентом.

Также компьютерные технологии частично снижают нагрузку специалиста-нейропсихолога, что является существенным фактором оптимизации его деятельности при имеющихся нормах временных и трудовых нагрузок. Компьютеризованное тестирование

все же имеет некоторые недостатки. Оно не предусматривает одновременную стимуляцию разных когнитивных доменов, чаще всего проводится под присмотром специалиста и требует дополнительного оборудования. Однако эти проблемы могут быть решены при разработке когнитивных стимулирующих программ с использованием виртуальной реальности, мобильных приложений и аппаратов для самостоятельной когнитивной стимуляции [279, 280]. Помимо этого, недостаточно изученным остается вопрос о том, в какой степени положительные изменения тренируемых когнитивных функций транслируются в повседневную деятельность тренируемого [281,282].

В настоящем исследовании проведен анализ современной литературы и рассмотрены методические подходы к компьютерным тренингам в качестве профилактики и восстановления когнитивных функций при нормальном старении и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Определение оптимальных подходов к диагностике и профилактике когнитивного дефицита у пациентов кардиохирургического профиля

Для выполнение задачи в исследование было включено 58 больных, имеющих < 50% стенозы сонных артерий, в возрасте 56,2 [52,0; 63,0] года. За 2–3 суток до и на 8–9-й день после операции проводились неврологическое и нейропсихологическое обследование. Установлено, что ранняя ПОКД после КШ у пациентов независимо от наличия или отсутствия стенозов внутренней сонной артерии менее 50% диагностирована 63-65 % случаев. Выявлено снижение силы и подвижности нервных процессов, ухудшение оперативной памяти, вработываемости и повышение истощаемости внимания.

У пациентов с малыми и умеренными стенозами сонных артерий необходимо стратифицировать вероятность развития декомпенсации ХИГМ и ранней ПОКД в госпитальном периоде коронарного шунтирования. С целью прогнозирования развития декомпенсации ХИГМ у пациентов при проведении КШ в условиях ИК на основе регрессионного анализа получены прогностические модели (таб. 56). Площадь под ROC-кривой моделей составляет от 0,68 до 0,87.

Таблица 56 – Результаты регрессионного анализа факторов, влияющих на развитие цереброваскулярных осложнений

| Показатель | Коэффициент | Стандартная ошибка | P | ОШ | 95% ДИ – | 95% ДИ+ | χ^2 -Вальда |
|---|-------------|--------------------|-------|-------------------|-----------|----------------------|------------------|
| Модель прогнозирования декомпенсации ХИГМ с использованием дооперационных клиничко-anamнестических показателей | | | | | | | |
| Анамнез артериальной гипертензии, лет | 0,11 | 0,06 | 0,06 | 1,11 | 0,99 | 1,25 | 3,55 |
| ФВЛЖ до операции, % | -0,29 | 0,08 | 0,001 | 0,75 | 0,64 | 0,88 | 12,7 |
| Константа | 16,5 | 4,7 | 0,001 | $1,5 \times 10^7$ | 1177 | $1,8 \times 10^{11}$ | 12,3 |
| Модель прогнозирования декомпенсации ХИГМ с использованием показателей интраоперационного периода КШ | | | | | | | |
| АД среднее интраоперационное, мм рт. ст. | 0,06 | 0,04 | 0,12 | 1,06 | 0,98 | 1,14 | 2,42 |
| Шкала SOFA на 1-2 сутки « ≥ 5 баллов» | 1,62 | 0,74 | 0,03 | 5,04 | 1,13 | 22,6 | 4,71 |
| Константа | - 5,59 | 2,72 | 0,04 | 0,004 | $0,00001$ | 0,89 | 4,21 |
| Модель прогнозирования декомпенсации ХИГМ с использованием лабораторных показателей | | | | | | | |
| ИЛ 10 до операции, пг/мл | -0,20 | 0,15 | 0,2 | 0,82 | 0,60 | 1,12 | 1,68 |
| Шкала SOFA на 1-2 сутки « ≥ 5 баллов» | 1,17 | 0,79 | 0,15 | 3,22 | 0,65 | 15,9 | 2,18 |
| Глюкоза среднее интраоперационное значение, ммоль/л | -0,33 | 0,18 | 0,07 | 0,72 | 0,50 | 1,03 | 3,43 |
| Модель прогнозирования ранней ПОКД | | | | | | | |
| Шкала SOFA на 1-2 сутки, балл | 0,5 | 0,24 | 0,04 | 1,65 | 1,02 | 2,7 | 4,3 |
| Константа | -0,7 | 0,76 | 0,3 | 0,47 | 0,1 | 2,18 | 0,97 |

Таким образом, разработанные модели на основе клиничко-лабораторных показателей могут быть полезными для прогнозирования декомпенсации ХИГМ и ранней ПОКД при КШ в условиях ИК.

Особенности профилактики когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях

Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях этиологически и патогенетически связаны с ишемией головного мозга [283, 284, 285, 286]. Ишемические изменения в ткани головного мозга не всегда достигают стадии клинически значимого поражения, но наличие «немых» лакунарных инфарктов в таких областях мозга, как хвостатое ядро, паллидум, таламус, фронтальная и префронтальная кора приводит к

нарушению целостности функциональных нейронных сетей и негативно влияет на когнитивные функции, особенно исполнительный контроль [287, 288]. Можно предполагать, что сердечно-сосудистое заболевание является дополнительным отягощающим фактором, усугубляющим, сопровождающий старение и изменения мозгового кровотока [289].

В проведенных ранее исследованиях установлено, что профилактические мероприятия особенно важны на начальном этапе развития когнитивного дефицита, когда еще существует возможность предотвратить или отсрочить более тяжелые последствия [290]. Прежде всего, для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимы коррекция модифицируемых факторов риска и адекватная терапия артериальной гипертензии, патологии сердца, сахарного диабета [291]. В качестве одной из доказанных стратегий профилактики СКН рассматривается нормализация артериального давления [292, 293]. Однако при подборе антигипертензивной терапии важно учитывать, что чрезмерное снижение артериального давления может способствовать прогрессированию когнитивных нарушений, особенно у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами церебральных артерий [294].

Ряд недавних европейских исследований оценили эффекты мультимодальных профилактических вмешательств у пациентов с когнитивными расстройствами [295, 296, 297]. Так, в исследовании FINGER показано, что мультимодальная профилактика, включавшая рекомендации по питанию, физические упражнения, когнитивные тренировки, контроль факторов сердечно-сосудистого риска и социальную активность, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и связанное с этим качество жизни у пожилых людей [298]. В другом исследовании (preDIVA) было показано, что строгий контроль факторов сердечно-сосудистого риска и нормализация артериального давления снижает риск деменции у пожилых [299].

Таким образом, для профилактики когнитивных функций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимы разноплановые профилактические мероприятия, наряду с когнитивными тренировками, требуется контроль сердечно-сосудистых факторов риска, применение кардиореспираторных тренингов.

Восстановление нарушенных когнитивных функций при нормальном старении. Нормальное когнитивное старение характеризуется не нарушениями, а особенностями когнитивной сферы и проявляется в невыраженном ослаблении когнитивных функций. Этот процесс неравномерен и его темпы индивидуальны для каждого человека [300]. Непатологические когнитивные изменения могут проявляться в замедлении скорости обработки информации, ухудшении функционирования рабочей памяти, извлечения

недавно полученной информации, переключения и распределения внимания [301]. Известно, что постоянная умственная деятельность на протяжении всей жизни, включая большее количество лет обучения, профессиональную и социальную активность, наличие постоянного хобби, связана с лучшими показателями когнитивных функций. Было высказано предположение, что получение новых знаний, умений и навыков в пожилом возрасте позволяет индивидууму адаптироваться к старению мозга и сохранять интактный когнитивный статус даже в случае патологических изменений головного мозга [302]. Само проявление заинтересованности к получению новой информации в пожилом возрасте - показатель нормального старения [303]. Концепция когнитивного резерва, тесно связанного с уровнем и продолжительностью получения образования, объясняет индивидуальные различия в степени когнитивных нарушений у пожилых людей с одинаковой нозологией [304]. Так, данные метаанализа Basak Chandramallika и соавторов продемонстрировали, что здоровые пожилые люди с минимальным количеством лет обучения, имея больший риск развития умеренных когнитивных расстройств и деменции, демонстрируют более высокую когнитивную пластичность в результате компьютерного когнитивного тренинга [305]. Таким образом, дополнительная профилактика когнитивных нарушений и стимуляция мыслительной активности с помощью специализированных когнитивных тренингов может быть ключевым фактором в сохранении интеллектуального потенциала индивида.

Когнитивные тренинги для здоровых пожилых людей включают в себя набор упражнений, предназначенных для стимуляции определенных когнитивных доменов, и реализуются с помощью компьютерных программ или мобильных приложений с возможностью прохождения когнитивных тренировок как в домашних условиях самостоятельно, так и в специальных кабинетах когнитивной реабилитации под профессиональным руководством. Разработанные на сегодня специализированные программы когнитивного тренинга направлены на тренировку скорости и точности процессов восприятия, улучшение внимания, эпизодической памяти, исполнительных функций, мышления, речи и зрительно-пространственных навыков [306, 307].

Важным моментом перед началом курса когнитивного тренинга является прохождение детального неврологического и нейропсихологического обследования для оценки исходного когнитивного статуса тестируемого и выявления ведущих когнитивных нарушений. Всё вышесказанное можно реализовать с помощью таких скрининговых шкал, как Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) (Mini-mental state examination (MMSE)) и Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA). В других исследованиях подчеркивается важность расширенного нейропсихологического тестирования, для выявления нарушений когнитивных функций, которые не диагностируются с помощью

скрининговых нейропсихологических шкал [308, 309]. В дальнейшем, в зависимости от результата нейропсихологического обследования, подбираются компоненты программы тренинга .

Ряд авторов предлагают проведение когнитивного тренинга в первой половине дня, а его продолжительность может увеличиваться с каждой новой тренировкой в пределах от 15–20 до 40–50 минут [310]. Исходя из данных обзорного исследования Lampit A и соавторов, можно заключить, что компьютерные когнитивные тренировки следует проводить более 30 минут, поскольку синаптическая пластичность повышается после 30-60 минут когнитивной стимуляции [311]. Кроме того, эффективность когнитивного тренинга определяется его интенсивностью и регулярностью, а результаты тренинга должны отображать каждый этап и легко запоминаться для дальнейшего сравнения и анализа изменений нейропсихологических показателей [312, 313]. К тому же интенсивность тренировок не должна ограничиваться только нагрузкой на один когнитивный домен и необходимо выполнение заданий в разном темпе, поэтому важно комбинировать задания, например вербальные задания, чередовать с невербальными. Большое значение имеет постепенное увеличение нагрузки когнитивных заданий по принципу «от простого к сложному» и возвращение пациента к более трудным для него когнитивным заданиям для их максимально хорошего выполнения. По результатам исследования программу тренинга следует проводить не более трёх раз в неделю во избежание проявления когнитивной усталости и сопутствующей неэффективности от тренировок [314]. Таким образом, специально подобранные задания когнитивного тренинга являются эффективным способом для поддержания когнитивного здоровья у пожилых людей независимо от их исходного уровня когнитивного резерва, а положительный эффект обусловлен разнообразием когнитивных заданий и их многократным повторением.

Восстановление когнитивных функций после проведения кардиохирургических операций

Постановка клинического диагноза ПОКД в условиях стационара проходит в несколько этапов, что требует вовлеченности ряда специалистов и применения биохимических, нейрофизиологических, нейропсихологических методов диагностики и методов нейровизуализации до оперативного вмешательства, так и после него. В противном случае когнитивные нарушения часто могут быть недооценены или упущены из виду. Тяжесть предоперационных когнитивных нарушений в условиях стационара может быть определена клиническим психологом или врачом-неврологом с помощью скрининговых шкал (MMSE и МОСА), а наличие ПОКД диагностируется чаще согласно расширенному нейропсихологическому тестированию по общепринятым критериям: если

послеоперационные показатели когнитивных тестов снижены на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи [315].

Когнитивная реабилитация, направленная на стимуляцию областей головного мозга, особенно уязвимых к интраоперационному воздействию, способна потенциально снизить риск ПОКД [316]. Однако запас физиологической прочности у пожилых кардиохирургических пациентов сильно ограничен, что затрудняет выбор восстановительных методик, который бы мог учитывать их текущее состояние [308,309]. Большинство специалистов, сопровождающие послеоперационную когнитивную реабилитацию, сталкиваются с тем, что пациенты воспринимают её как форму тяжелой нагрузки или как необязательный этап восстановления после операции КШ. Потенциальными причинами отказа пациентов является боль, слабость и послеоперационные осложнения, такие как дыхательная недостаточность или инфекции [293]. Компьютерные программы являются доступным и безопасным методом для когнитивной реабилитации кардиохирургических пациентов, где компоненты заданий можно настроить на восстановление как монофункциональных, так и полифункциональных когнитивных расстройств, стимулируя различные области коры головного мозга [304, 309]. Компьютерный когнитивный тренинг продемонстрировал свою эффективность в некоторых исследованиях и имеет ряд преимуществ в качестве когнитивно-восстановительной терапии для пожилых людей с когнитивными нарушениями, в том числе, и для кардиохирургических пациентов [311].

Задача специалистов – грамотно проработать каждый шаг в проведении реабилитации пациентов: от информирования о возможном ухудшении когнитивных функций после кардиохирургического вмешательства до организации и координации проведения когнитивных тренировок. Каждый тренинг необходимо структурировать на вводную и основную часть [312]. Важно уточнить о самочувствии пациента на момент проведения тренинга, возможном дискомфорте, болевых ощущениях и их локализации, эмоциональном состоянии, а затем перейти непосредственно к выполнению заданий когнитивного тренинга. Рекомендуется проведение занятия в первую половину дня: от 3 до 5 раз в неделю по 10-30 минут в день, так как показано, что большее число тренировок в неделю приводит к снижению эффективности тренинга [314]. Пациенту предлагается под наблюдением специалиста выполнять когнитивные задания на компьютере или любом другом цифровом носителе, и по завершению тренинга желательно обсуждать с пациентом допущенные ошибки, возможные причины и варианты их преодоления на будущих занятиях. Это стимулирует общую заинтересованность и повышает внутреннюю мотивацию пациента к тренингу. Причиной отклонений от выбранного курса когнитивной

реабилитации часто является нестабильное эмоциональное состояние (импульсивность или состояние апатии), которое связано со сниженным когнитивным контролем [312]. Успех когнитивных тренировок часто обусловлен их доступностью для пожилых людей с минимальными знаниями владения компьютера, субъективной трудностью, разнообразием заданий и применением игровых форм с возможностью оценить результаты тренинга в динамике.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что компьютерные программы когнитивного тренинга являются доступным и безопасным методом для восстановления интеллектуального потенциала кардиохирургических пациентов. Повысить заинтересованность пациентов в прохождении курса послеоперационной когнитивной реабилитации можно путем гибкого подхода к режиму и содержанию тренировок, а также путем обратной связи с тренирующим специалистом.

Оптимизация скрининговых диагностических подходов к диагностике когнитивных нарушений у пациентов кардиохирургического профиля. Выбор оптимального метода оценки нейрофизиологического статуса пациентов, прошедших программу когнитивной реабилитации

Обоснование оптимального метода оценки нейрофизиологического статуса у пациентов, прошедших программу когнитивной реабилитации

Для выполнения поставленной задачи в проспективное когортное исследование включены 50 мужчин и 31 женщина в возрасте от 45 до 70 лет, поступивших для проведения КШ в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Исключались пациенты при наличии: жизнеугрожающих нарушений ритма, IV функционального класса по NYHA, коморбидности (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, зависимость от психоактивных веществ, воспалительные или нейродегенеративные заболевания и травмы головного мозга, деменция, депрессия). На основании предоперационного клиничко-инструментального обследования был рассчитан индекс коморбидности Чарльсона [272]. Оценка когнитивных функций осуществлялась двухэтапно: перед операцией проводился нейропсихологический скрининг с использованием Монреальской шкалы когнитивной дисфункции (MoCA). Вторым этапом, после исключения пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями (≤ 19 баллов) проводили расширенное нейропсихологическое тестирование, на 8-11-е сутки после КШ все пациенты проходили его повторно. Подробно методика проведения расширенного нейропсихологического тестирования описана ранее [314]. Психоэмоциональное состояние пациентов оценивали согласно опросникам BDI-II и Спилбергера-Ханина. Наличие у

пациентов ПОКД определялось путем индивидуального анализа когнитивных показателей в до- и послеоперационном периоде по следующей формуле: $((\text{значение когнитивного показателя до операции} - \text{послеоперационное значение}) / \text{дооперационное значение}) \times 100\%$. Снижение когнитивных показателей на 20 % по сравнению с дооперационным уровнем в 20 % показателей из всего набора тестов позволяет определить наличие у пациента ПОКД [315].

Всем пациентам выполнялось изолированное КШ в условиях ИК с нормотермией и комбинированной анестезией (пропофол и севофлуран). Среднее время ИК и пережатия аорты не имели достоверных статистических отличий между группами мужчин и женщин. Осуществлявшийся в интраоперационном периоде инвазивный контроль гемодинамики и церебральной оксигенации не выявил их нарушений.

Статистическую обработку данных проводили по программе STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, United States, SN: BXXR210F562022FA-A).

Пациенты мужского пола имели более молодой возраст в сравнении с пациентами женского пола, меньший уровень индекса коморбидности Чарльсона, а также меньший уровень личностной и ситуативной тревожности (таб. 57).

Таблица 57. Клинико-anamнестические характеристики пациентов мужского и женского пола, планируемых на КШ

| Показатель | Мужчины (n=50) | Женщины (n=31) | P |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| Возраст, годы, M±SD | 61,9±7,5 | 66,2±5,0 | 0,008 |
| Уровень образования, n (%) среднее и средне-специальное, высшее | 42 (84) 8 (16) | 25 (79) 6 (21) | 0,31 |
| Индекс массы тела, M±SD | 27,05±4,58 | 28,37±7,66 | 0,25 |
| Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD | 56,4±10,3 | 55,7±5,6 | 0,24 |
| Функциональный класс (ФК) стенокардии, n (%) | | | 0,55 |
| 0-I | 7 (16) | 5 (17) | |
| II | 31 (62) | 14 (45) | |
| III | 11 (22) | 12 (38) | |
| ХСН (ФК по NYHA), n (%) | | | 0,7 |
| II | 47 (94) | 25 (80) | |
| III | 3 (6) | 6 (20) | |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 33 (66) | 20 (65) | 0,24 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 9 (18) | 11 (35) | 0,25 |
| Стенозы сонных артерий, n (%) | | | 0,48 |
| нет | 27 (54) | 14 (46) | |
| менее 50% | 12 (24) | 9 (28) | |
| более 50% | 11 (22) | 8 (26) | |
| Индекс коморбидности Чарльсона, баллы | 4,57±1,17 | 5,4±0,9 | 0,02 |
| Шкала MoCA, баллы | 25,1±2,8 | 25,2±2,6 | 0,4 |
| Шкала Beck, баллы | 1,7±1,6 | 2,0±1,8 | 0,25 |
| Личностная тревожность, баллы | 38,6±7,2 | 44,8±8,5 | 0,005 |
| Ситуативная тревожность, баллы | 22,8±10,18 | 26,0±8,77 | 0,05 |

Согласно представленным выше критериям проанализирована частота развития ранней ПОКД у мужчин и женщин. На 8-11-е послеоперационные сутки ПОКД выявлена у 28 мужчин (56%) и 23 женщин (74%). Отношение шансов (OR) составило 2.24, 95% ДИ (CI) 1.23-4.06, $p=0.01$. Как можно видеть в таблиц 70, нарушение только в одном когнитивном домене наблюдалось у небольшого числа пациентов – до 10% у мужчин и около 6,5% - у женщин. Нарушения в двух изучаемых доменах наблюдались у женщин в 19,3% случаев как снижение памяти и нейродинамики, а у мужчин в 18% случаев наблюдалось снижение нейродинамики и внимания. Однако, наиболее часто и у мужчин, и у женщин выявлено ухудшение во всех трех доменах (23 (46%) и 11 (35,4%), соответственно) (таб. 58).

Таблица 58. Изменения в когнитивных доменах (нейродинамики, внимания и памяти) у пациентов мужского и женского пола в послеоперационном периоде КШ

| Количество доменов | Когнитивные домены | Мужчины n=50 | Женщины n=31 |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Один домен | Нейродинамика, n (%) | 5 (10) | 2 (6,4) |
| | Внимание, n (%) | 0 | 1 (3,3) |
| | Память, n (%) | 3 (6) | 2 (6,4) |
| Два домена | Нейродинамика+внимание, n (%) | 9 (18) | 5 (16,2) |
| | Нейродинамика+память, n (%) | 6 (12) | 6 (19,3) |
| | Внимание+память, n (%) | 3 (6) | 4 (13) |
| Три домена | Нейродинамика+внимание+память, n (%) | 23 (46) | 11 (35,4) |

Установлено, что факторами, ассоциированными с наличием у пациента ПОКД в раннем послеоперационном периоде КШ, были наличие малых и умеренных стенозов сонных артерий, сахарного диабета 2 типа, низкий базовый уровень личностной тревожности, но высокий уровень - ситуативной. Возраст, базовый уровень когнитивных функций пациентов не вошли в итоговую статистическую модель (таб. 59).

Таблица 59. Основные результаты регрессионного анализа для факторов, ассоциированных с ПОКД у пациентов мужского и женского пола

| Переменные | B (коэффициент регрессии) | S.E. | p | χ^2 Вальда | Отн.Шансов (95% ДИ) |
|----------------------------------|------------------------------|-------|-------|--------------------|------------------------|
| Стенозы сонных артерий | 1,57 | 0,60 | 0,01 | 6,78 | 4,80 (1,44-15,95) |
| Пол (мужчины/женщины) | -1,01 | 0,63 | 0,11 | 2,55 | 0,36 (0,1-1,28) |
| Наличие сахарного диабета 2 типа | 1,10 | 0,49 | 0,029 | 4,93 | 3,01 (1,12-8,07) |
| Личностная тревожность | -0,09 | 0,044 | 0,038 | 4,45 | 0,91 (0,83-0,99) |
| Ситуативная тревожность | 0,07 | 0,038 | 0,050 | 3,8 | 1,08 (0,99-1,16) |

Таким образом, Пациенты женского пола чаще страдают от развития ПОКД, чем мужчины (74% vs 56%). В структуре ПОКД у мужчин наблюдаются нарушения функций всех когнитивных доменов: психомоторных и исполнительных функций, внимания и кратковременной памяти, тогда как у женщин чаще отмечаются комбинации нарушений памяти с вниманием или исполнительными функциями. Более значимыми независимыми факторами риска развития ПОКД, чем пол пациентов, были наличие стенозов сонных артерий, сахарного диабета 2 типа и высокий уровень тревожности.

С целью реализации задачи по разработки подходов и способов когнитивной реабилитации разработана программа (пре-альфа версия носимого тренажера) для мобильного устройства: «Носимый тренажер по восстановлению когнитивных функций при ишемическом повреждении головного мозга с использованием двойной задачи – Recovery (Pre-Alpha)». В основе подхода к когнитивной реабилитации взят метод двойных задач в виде одновременного предъявления стимулов в зрительной модальности, один из которых будет требовать сложной моторной реакции, а другой стимул будет требовать вербального ответа. Реакция на такие стимулы будет вызывать расширенную активацию функциональных систем мозга с преимущественным вовлечением фронтальных и парietальных областей коры. Предложенный метод когнитивного тренинга, выполняемый с помощью разработанной программы может оказать значительный восстановительный эффект на интеллектуальные ресурсы пациентов перенесших эпизоды ишемического повреждения головного мозга.

Изучение состояния нейрофизиологического статуса у пациентов с различной стратегией хирургического вмешательства, определение наиболее значимых факторов развития послеоперационных когнитивных нарушений, а также оценка эффективности компьютерных когнитивных тренингов в их профилактике

Для решения задачи в исследование было включено 56 пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных и прецеребральных артерий, подвергшихся симультанному вмешательству КШ и КЭЭ (средний возраст $64,8 \pm 7,1$ года), и 67 пациентов с изолированной ИБС, перенесших КШ в условиях ИК (средний возраст $57,1 \pm 5,8$ года).

Нейрофизиологические исходы у пациентов с различной стратегией хирургического вмешательства

В дооперационном периоде умеренные когнитивные расстройства имели 36% пациента группы изолированного КШ, и 55% пациент группы сочетанной хирургии ($p=0,01$). Анализ градации уровней когнитивного статуса, оцененной по разработанной нами методике [316] показал, что большая часть пациентов обеих групп обладала исходно

низким уровнем когнитивного статуса – среди пациентов, планирующих на симультанное вмешательство 38 (68%), в группе пациентов изолированного вмешательства – 30 (44,7%) человек, $p < 0,0001$. Уровень когнитивного статуса ниже среднего имели 11 (19,5%) пациентов группы симультанного вмешательства и 23 (34,3%) пациента группы изолированного КШ, $p < 0,0001$. Также в группе изолированного КШ преобладало количество лиц со средним уровнем когнитивного статуса 12 (18%) и 5 (9%), $p < 0,0001$. Количество пациентов с уровнем когнитивного статуса соответствующего здоровым лицам в группах не различалось (рисунок 48)

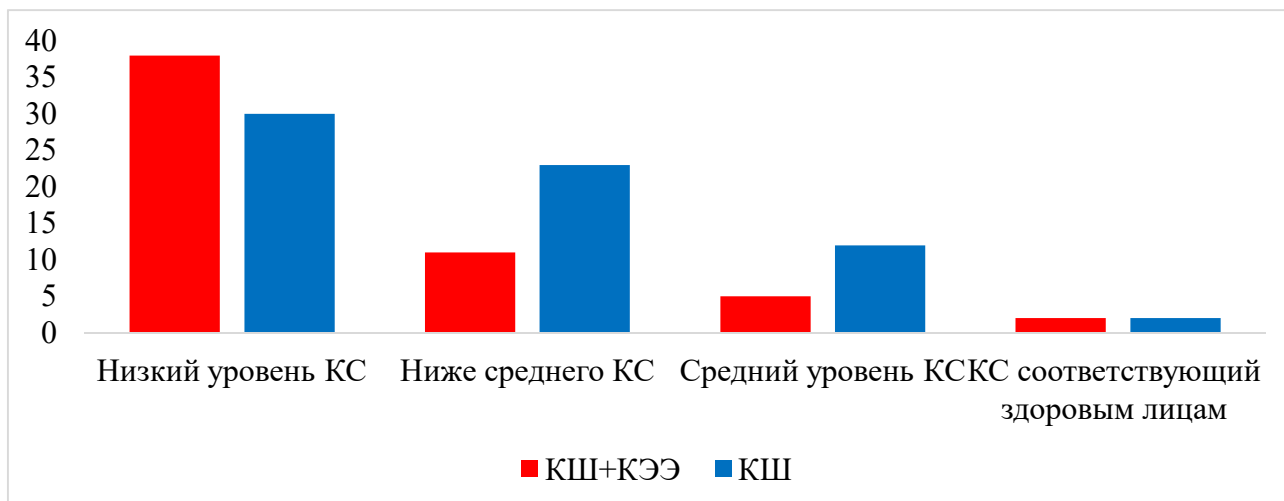


Рисунок 48. Градация уровня когнитивного статуса у пациентов до сочетанной операции КШ+КЭЭ и изолированного КШ

Анализ градации уровней когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде показал, что низкий уровень когнитивного статуса преобладал у пациентов после симультанного вмешательства (40 и 21 пациент, $p < 0,0001$), а у пациентов после изолированного КШ преобладал уровень когнитивного статуса ниже среднего (20 и 6 пациентов, $p < 0,0001$), среднего (18 и 5 пациентов, $p < 0,0001$) и статуса соответствующему когнитивному статусу здоровых лиц (6 и 2 пациента, $p = 0,01$) (рисунок 49).

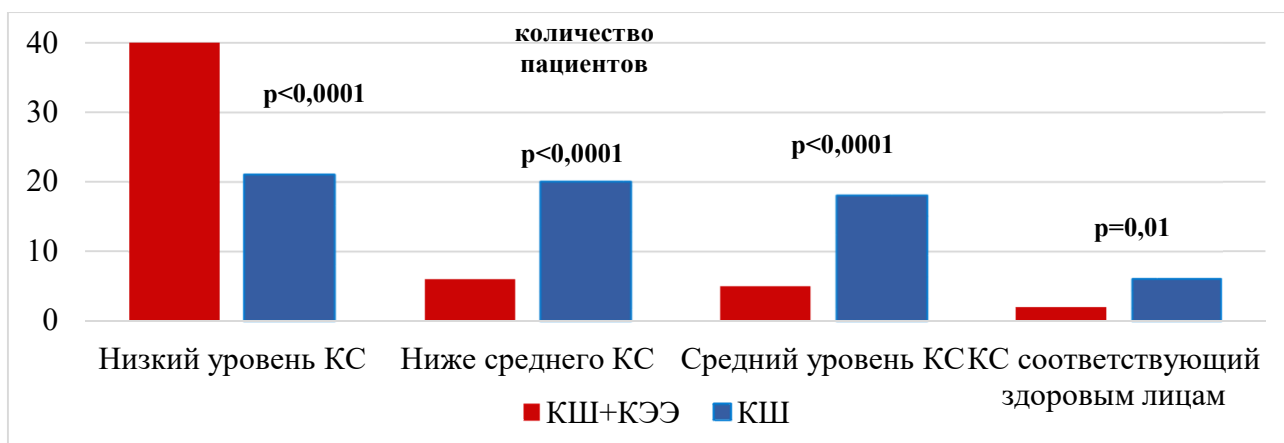


Рисунок 49. Градация уровня когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов после сочетанной операции КШ и КЭЭ и изолированного КШ

Выявлено, что более высокое значение исходного когнитивного статуса коррелирует с более высоким значением когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде, у пациентов с симультанным вмешательством ($r=0,53$; $p<0,05$), у пациентов с изолированным КШ ($r=0,62$; $p<0,05$).

Частота развития ранней ПОКД зарегистрирована у 37 (75%) пациентов группы симультанного вмешательства и у 51 (76%) группы изолированного КШ, $p>0,05$.

Факторы развития ПОКД у пациентов с различной стратегией кардиохирургического вмешательства на коронарных и каротидных артериях

Выявлена связь между фактором оперативного вмешательства (КШ+КЭЭ) и объемом внимания, временем реакции уровня функциональной подвижности (УФП), количеством совершенных ошибок при выполнении УФП. Выявлена корреляционная связь между фактором нейрохимических маркеров и количеством переработанных знаков на 1 минуте корректурной пробы Бурдона, общим количеством переработанных знаков в корректурной пробе Бурдона. Комбинированный фактор периоперационного периода ассоциировался с временем реакции УФП, количеством переработанных знаков на четвертой минуте и общим количеством переработанных знаков в корректурной пробе Бурдона (таблица 60)

Таблица 60. Корреляционный анализ показателей взаимосвязи факторов периоперационного периода и когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде КШ+ КЭЭ

| Показатели когнитивных функций | Факторы периоперационного периода | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------|-------|-------------------|--------------|
| | «Коронарного шунтирования» | | «Нейрохимический» | | «Комбинированный» | |
| | *ρ | ρ | ρ | ρ | ρ | ρ |
| СЗМР СЭ | -0,111 | 0,272 | -0,027 | 0,791 | 0,135 | 0,184 |
| СЗМР КО | 0,77 | 0,03 | -0,017 | 0,864 | -0,037 | 0,718 |
| УФП ВВЗ | 0,047 | 0,625 | 0,004 | 0,97 | 0,032 | 0,755 |
| УФП СЭ | 0,476 | 0,04 | 0,015 | 0,881 | 0,609 | 0,041 |
| УФП КО | 0,449 | 0,03 | 0,062 | 0,547 | -0,047 | 0,648 |

| | | | | | | |
|----------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| УФП ППС | -0,131 | 0,204 | -0,06 | 0,563 | 0,076 | 0,461 |
| ОВ | -0,518 | 0,031 | 0,102 | 0,319 | 0,005 | 0,964 |
| КП 1 минута | -0,01 | 0,937 | -0,642 | 0,001 | -0,538 | 0,05 |
| КП 4 минута | -0,003 | 0,978 | -0,132 | 0,286 | -0,490 | 0,017 |
| КП ВПЗ | -0,061 | 0,627 | -0,617 | 0,01 | -0,334 | 0,006 |
| КП ВСО | 0,157 | 0,203 | 0,007 | 0,954 | -0,107 | 0,387 |
| КП КВ | -0,545 | 0,05 | -0,015 | 0,906 | -0,148 | 0,233 |
| РГМ СЭ | 0,037 | 0,763 | 0,057 | 0,639 | 0,142 | 0,241 |
| РГМ КО | -0,01 | 0,933 | 0,141 | 0,243 | -0,24 | 0,845 |
| РГМ ППС | -0,04 | 0,745 | -0,178 | 0,141 | -0,048 | 0,692 |
| Запоминание 10 чисел | -0,125 | 0,227 | 0,068 | 0,514 | -0,123 | 0,234 |
| Запоминание 10 слов | -0,007 | 0,95 | -0,039 | 0,707 | -0,011 | 0,913 |

*р – коэффициент корреляции Пирсона

Нейрофизиологический статус при каротидной эндартерэктомии в раннем послеоперационном периоде

В исследовании приняли участие 29 пациентов с бессимптомным и симптомным течением прецеребрального атеросклероза, имеющие показания к односторонней КЭА, 21 мужчина и 8 женщин в возрасте 40–75 лет.

В послеоперационном периоде КЭА наблюдалось ускорение моторной реакции в тесте СЗМР на 12,8% ($p=0,005$), уменьшалось время выполнения задания УФП на 8,1% ($p=0,02$), имелась статистически незначимая тенденция к уменьшению количества пропущенных сигналов в этом же тесте ($p=0,15$). При этом, частота послеоперационной когнитивной дисфункции в изучаемой группе составила 17,2% ($n=5$), а у 65,5% ($n=19$) наблюдалось улучшение когнитивных функций на 20% и более в нескольких тестах (≥ 2) (таблица 61).

Таблица 61. Показатели когнитивных функций у пациентов до и после изолированной односторонней КЭА

| Показатель | До КЭА | После КЭА | Δ (%) | Р |
|-------------|---------------------|----------------|-----------------|-------|
| | Me [25;75] | Me [25;75] | | |
| СЗМР СЭ, мс | 652 [500,0; 1090,0] | 587 [457; 847] | 12,8 | 0,005 |

| | | | | |
|------------------------------|-------------------|-------------------|------|-------|
| СЗМР КО, n | 1 [0; 21] | 1 [0; 6] | 13,3 | >0,05 |
| УФП ВВЗ, мс | 85 [67,0; 300,0] | 77 [69; 105] | 8,1 | 0,02 |
| УФП СЭ, мс | 488 [396,0; 691] | 480 [376; 636] | 2,1 | >0,05 |
| УФП КО, n | 28 [12; 93] | 25 [15; 33] | 7,0 | >0,05 |
| УФП ППС, n | 19 [1; 81] | 18 [1; 31] | 8,2 | 0,15 |
| ОВ, баллы | 4 [1; 10] | 4 [2; 9] | 8,8 | >0,05 |
| КП Бурдона, 1-я минута, n | 77 [22; 114] | 66 [33; 115] | 9,8 | >0,05 |
| КП Бурдона, 4-я минута, n | 85 [40; 145] | 74 [51; 145] | 10,1 | >0,05 |
| КП Бурдона, ВПЗ, n | 324 [139; 528] | 301 [188; 528] | 8,0 | >0,05 |
| КП Бурдона, ВСО, n | 5 [1; 24] | 6,5 [1; 11] | 13,8 | >0,05 |
| КВ, баллы | 38,5 [14,2; 64,5] | 38,5 [26,5; 64,5] | 4,6 | >0,05 |
| РГМ СЭ, мс | 451 [378,0; 515] | 440 [366; 666] | 0,6 | >0,05 |
| РГМ КО, n | 112 [60; 159] | 114 [61; 159] | 2,2 | >0,05 |
| РГМ ППС, n | 78 [9; 158] | 72 [14; 159] | 6,1 | >0,05 |
| Запоминание 10 чисел, n | 4 [2; 7] | 4 [2; 7] | 7,1 | >0,05 |
| Запоминание 10 слов, n | 4 [2; 7] | 5 [3; 9] | 10,4 | >0,05 |

Заключение:

1. Ранняя ПОКД после КШ у пациентов независимо от наличия или отсутствия стенозов внутренней сонной артерии менее 50% развивается более чем в половине случаев. Выявлено снижение силы и подвижности нервных процессов, ухудшение оперативной памяти, вработываемости и повышение истощаемости внимания.

2. Применение специализированных компьютерных программ когнитивного тренинга доказало свою эффективность как в поддержании когнитивного здоровья при нормальном старении, так и для реабилитации когнитивных функций у пожилых людей с различным уровнем когнитивного снижения при сердечно-сосудистых заболеваниях. Перспективным представляется разработка и внедрение новых способов компьютерного когнитивного тренинга для сохранения когнитивного статуса пациентов в раннем и отдаленном периоде наблюдения кардиохирургических вмешательств.

3. Выявлены гендерные особенности в развитии ПОКД в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших КШ. Пациенты женского пола чаще страдают от развития ПОКД, чем мужчины. Наличие стенозов сонных артерий, сахарного диабета 2 типа и высокий уровень тревожности более значимы чем пол в развитии ПОКД.

4. Разработана программа для мобильного устройства: «Носимый тренажер по восстановлению когнитивных функций при ишемическом повреждении головного мозга с использованием двойной задачи – Recovery (Pre-Alpha)».

5. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом имеют худший когнитивный фон по сравнению с пациентами с изолированной ИБС до операции и в раннем послеоперационном периоде, а также высокий риск периоперационных событий. Однако частота ранней ПОКД после сочетанной операции сопоставима с таковой после изолированного КШ. Имеется связь между показателями основных когнитивных доменов и параметрами коронарного шунтирования и маркерами нейроваскулярной единицы.

Глава 28. Факторы, ассоциированные с сохранением легочной гипертензии у пациентов после хирургической коррекции митрального порока сердца

Цель - определить факторы, ассоциированные с отсутствием послеоперационного регресса легочной гипертензии (ЛГ), у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана сердца (ППС).

Среди пациентов с приобретенными пороками клапанов левых камер сердца ЛГ по данным ЭхоКГ выявляется у 38 % больных с митральным стенозом (СДЛА >50 мм рт.ст.), у 23 % больных с митральной недостаточностью (СДЛА >50 мм рт.ст.), у 16 % больных с аортальной недостаточностью (СДЛА \geq 60 мм рт.ст.) [317]. При уровне СДЛА выше 40 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ у пациентов с аортальным стенозом ЛГ идентифицируется до 59% случаев, в том время как при проведении инвазивной диагностики до 75% пациентов до коррекции аортального стеноза имеют ЛГ [318]. Наличие СДЛА \geq 48 мм рт.ст. по данным ЭхоКг у пациентов с патологией левых отделов сердца ассоциируется с трехкратным увеличением риска летального исхода, трансплантации сердца и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. 15-летняя выживаемость пациентов после хирургической коррекций недостаточности митрального клапана при нормальном уровне СДЛА или уровне СДЛА до коррекции порока в пределах 35-44 мм рт. ст. была значительно выше (84,8% \pm 4,5%) по сравнению с больными, имеющими уровень СДЛА, равный или выше 45 мм рт.ст. до (63,9% \pm 8,5%, $p = 0,01$). При этом выживаемость - обратно пропорциональна исходному давлению в легочной артерии до коррекции порока [319, 320, 321].

Важно понимать, что уровень ДЛА до хирургической коррекции порока митрального клапана напрямую связан с операционной летальностью [322]. Так, у пациентов со средней дооперационной величиной уровня СДЛА 58,1 мм рт. ст. операционная летальность составила 5,5%. Напротив, операционная смертность была выше более, чем в 5 раз (28,5%) у пациентов с уровнем СДЛА, превышающим системное артериальное давление, и высоким легочным сосудистым сопротивлением до коррекции порока. При уровне СДЛА, превышающего 80% от системного артериального давления, риск операционной летальности возрастает экспоненциально. У такой когорты пациентов в принципе считается небезопасным проведение хирургического лечения имеющегося митрального порока сердца [323].

Перспективным представляется поиск предикторов отсутствия регресса ЛГ у когорты прооперированных пациентов с приобретенными пороками клапанов левых отделов сердца.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов (медиана возраста 60,0 лет [51,0; 65,0]) согласно критериям включения (планируемое кардиохирургическое лечение в условиях искусственного кровообращения в виде изолированной коррекции порока митрального клапана или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана и/или трикуспидального клапана; возраст от 35 до 75 лет; подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании) и критериям исключения (генез ППС, ассоциированный с инфекционным эндокардитом; тяжелые сопутствующие заболевания, существенно влияющие на качество исследования (онкология, острое нарушение мозгового кровообращения с грубым неврологическим дефицитом, психические заболевания и пр.); заболевания опорно-двигательного аппарата, ограничивающие функциональную активность пациента; острые состояния в течение 6 месяцев (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии); тяжелые послеоперационные осложнения; наличие заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом. Комплексная оценка статуса пациента проводилась до операции, в раннем послеоперационном периоде и спустя месяц после коррекции порока. Статистический анализ данных проводился с помощью стандартных непараметрических методов посредством лицензионной программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Lq; Uq]$, качественные – в виде процентного соотношения. Для качественных показателей результаты логистического регрессионного анализа представлены как уровень статистической значимости (p-уровень), отношение шансов и 95% доверительный интервал, для количественных показателей результаты линейного регрессионного анализа представлены как В-коэффициент (коэффициент эластичности) и уровень статистической значимости (p-уровень). Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05.

Результаты. В исследуемой когорте (n=80) у 63 пациентов (78,75 %), уровень СДЛА до операции по данным ЭхоКГ составлял ≥ 37 мм рт.ст. (медиана СДЛА составила 55,0 [45,0; 65,0] мм рт.ст., среднее ДЛА составило 35,0 [29,0; 38,0] мм рт.ст.). Пациентам с ЛГ, подтвержденной по данным ЭхоКГ, проводилась инвазивная оценка гемодинамического состояния до коррекции порока сердца (КПОС), по данным которой среднее ДЛА составило 37,0 [27,0; 44,0] мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии = 22,0 [17,5; 39,5] мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление = 4 [2,0; 6,2] Ед. Вуда, транспульмональный градиент = 13,5 [3,0; 15,0] мм рт.ст.

Поражение клапанного аппарата у пациентов с ЛГ было представлено в виде стеноза митрального клапана ($n=25$, 39,68 %), у 24 пациентов выявлена митральная недостаточность (38,1%), 14 пациентов имели сочетанный порок (22,22 %). Среди пациентов с ППС и ЛГ наиболее распространенной этиологией ППС была ревматическая болезнь сердца ($n=33$; 52,4 %). А у больных без ЛГ синдром соединительно-тканной дисплазии отмечен преобладающей этиологией клапанной болезни сердца ($n=9$; 52,9 %; против $n=15$; 23,8 %; $p=0,02$).

Пациенты с ППС и нарушениями ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП) на момент коррекции порока наиболее часто характеризовались наличием ЛГ (отношение шансов (ОШ) = 3,55 [0,95% доверительный интервал (ДИ) 1,09; 11,56] $p=0,03$), при этом у пациентов с ППС факт сохранения в раннем послеоперационном периоде ФП (в течение первой недели после операции) ассоциировался с увеличением уровня СДЛА на В-коэффициент = 9,06; $p=0,04$. При этом у данной когорты пациентов с ФП (с поправкой на возраст, курение в анамнезе, избыток массы тела/ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, хроническую болезнь почек 3а стадии и выше) наблюдалось более выраженное снижение систолической функции правого желудочка (ПЖ) до оперативного лечения, представленной в виде величины фракционного изменения площади правого желудочка (ФАС ПЖ) на В-коэффициент -18,9; $p=0,005$. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца у пациентов с ППС до коррекции порока ассоциировалась с повышением уровня СДЛА на В-коэффициент 17,62 ($p=0,02$) (при поправке на возраст, курение в анамнезе, избыток массы тела/ожирение, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническую болезнь, хроническую болезнь почек 3а стадии и выше). При этом уже через 1 месяц наблюдения факт кардиохирургического лечения митрального порока нивелировал влияние ишемической болезни сердца и ФП на послеоперационное сохранение ЛГ.

Наличие сахарного диабета 2 типа ассоциировано с более высоким уровнем СДЛА на 7-е сутки после коррекции клапанного порока (В-коэффициент = 9,80; $p=0,0066$).

При анализе факторов, ассоциирующихся с сохранением ЛГ после хирургической коррекции ППС, выявлено, что пациенты с отсутствием регресса ЛГ через 1 месяц после кардиохирургического лечения наиболее часто характеризовались наличием ожирения (ОШ=15,29 [0,95% ДИ 1,61; 145,51] $p=0,02$). Кроме того, у пациентов с ЛГ и более тяжелым III-IV функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности до операции чаще отсутствовал регресс ЛГ через 1 месяц после хирургического вмешательства (ОШ = 8,57 [0,95% ДИ 1,32; 55,52] $p=0,02$). В дополнении к этому, у женщин

с ППС спустя месяц после хирургической коррекции порока реже наблюдался регресс ЛГ (ОШ = 0,05 [0,95% ДИ 0,005; 0,5] $p=0,009$).

Обсуждение. У пациентов с приобретенными пороками клапанов левых отделов сердца зачастую характер ЛГ ограничивается посткапиллярным компонентом, однако у ряда таких пациентов после хирургической коррекции порока может не наблюдаться регресса ЛГ ввиду присутствия ее комбинированного пре/посткапиллярного варианта. Предполагается, что у таких пациентов особый вклад в характер течения ЛГ и отсутствие ее регресса послеоперационно может вносить длительность порока и выраженность ремоделирования сердца и легочного сосудистого русла, коморбидный статус, демографические характеристики, наличие дополнительно неverified прекапиллярного компонента ЛГ [324].

Проведенный в исследовании анализ факторов, влияющих на сохранение ЛГ в раннем послеоперационном периоде, показал ведущую роль составляющих метаболического синдрома, таких как ожирение, сахарный диабет в недостижении регресса ЛГ после хирургической коррекции порока. Действительно, увеличение индекса массы тела на одну единицу сопровождается увеличением риска развития хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин на 5% и 7%, соответственно [325]. По мере увеличения индекса массы тела жировая ткань начинает переходить в метаболически дисфункциональный фенотип. В этом состоянии адипоциты вынуждены производить более высокие концентрации провоспалительных адипокинов, которые способствуют оспалению и повреждению органов и тканей. Это проявляется и в миокардиальном ремоделировании, повышении жесткости стенки левого желудочка, в прогрессирующей эндотелиальной дисфункции не только периферических сосудов, но и легочного сосудистого русла, в свою очередь отражающейся в повышенном легочном сосудистом сопротивлении с формированием ЛГ и признаков правожелудочковой сердечной недостаточности [326]. Более того, наличие сахарного диабета в рамках коморбидного статуса пациента с ППС вносит дополнительный вклад в нарушении эластичности сосудов и развитии систоло-диастолической дисфункции левого желудочка [327]. Соответственно, помимо ППС, даже после его хирургической коррекции существуют факторы, способствующие сохранению нарушений внутрисердечной гемодинамики, что требует разработки путей профилактики гемодинамически неблагоприятного послеоперационного фенотипа пациентов.

Заключение. При анализе влияния коморбидного статуса на характер течения ЛГ у пациентов с ППС выявлено, что до хирургического лечения приобретенного порока митрального клапана сердца и в течение первой недели после операции наличие ФП ассоциируется с более высоким уровнем систолического давления в легочной артерии и

сниженной систолической функцией правого желудочка. Свой вклад в более высокие значения давления в легочной артерии до коррекции порока также оказывает и ишемическая болезнь сердца. Однако спустя месяц после операции данные состояния значимо не влияют на сохранение ЛГ.

В свою очередь, факторами, ассоциирующимися с отсутствием регресса ЛГ после хирургической коррекции митрального порока, являются: принадлежность пациентов с ППС к женскому полу, наличие до операции более тяжелого ФК хронической сердечной недостаточности (III-IV) и ожирения.

Таким образом, полученные результаты отражают возможность и важность дооперационной коррекции выявленных модифицируемых факторов риска сохранения ЛГ в раннем послеоперационном периоде пациентов с ППС с целью улучшения качества жизни и прогноза данной когорты пациентов.

Глава 29. Эффекты физической реабилитации на динамику маркеров эндотелиальной функции у пациентов с плановым коронарным шунтированием

Цель - оценка влияния физических тренировок, выполняемых в период перед КШ, на периоперационную динамику асимметричного диметиларгинина (АДМА) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Вопросы подготовки пациента к кардиохирургическому вмешательству (реабилитации) являются предметом активных исследований. Важность данного направления связана с высокой частотой развития интра- и послеоперационных осложнений, прежде всего ассоциированных с повреждением миокарда, в том числе с развитием инфаркта миокарда (ИМ) [328]. Имеющиеся литературные данные позволяют предположить, что физические тренировки, как один из эффективных инструментов модуляции эндотелиальной функции, может быть использован, начиная с предоперационного периода с целью возможного нивелирования эндотелиальной дисфункции вследствие операционной травмы и последующего запуска механизмов воспаления [329].

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование, включавшее несколько групп пациентов. Пациентам группы с тренировками перед КШ (n=43, возраст 61,5 [55; 65] лет) проводилась медикаментозная терапия согласно действующим клиническим рекомендациям, коррекция модифицируемых факторов риска и оптимизации терапии по поводу сопутствующей патологии. Кроме этого, был проведен курс ежедневных тредмил-тренировок, продолжительностью 5-10 дней, представляющих собой ходьбу под контролем параметров гемодинамики и мониторингом электрокардиограммы. Интенсивность нагрузки основного периода тренировки рассчитывалась индивидуально, исходя из значения показателя пикового потребления кислорода ($VO_2 \text{ peak}$), определенного при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ), являлась постоянной и составляла 80% от $VO_2 \text{ peak}$. Пациентам группы контроля (n=35, возраст 63,0 [56; 66] лет) подготовка к операции проводилась без включения физических тренировок. Всем пациентам была проведена прямая реваскуляризация миокарда в условиях ИК.

Проводилась оценка концентрации АДМА и ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа начала тренировок (1-я точка), после окончания курса тренировок накануне операции (2-я точка), а также в послеоперационном периоде на 5-7 сутки (3-я точка) пациентам изучаемых групп. В послеоперационном периоде на госпитальном этапе была

проведена оценка частоты развития и структуры осложнений. Выполнялось построение прогностической модели риска развития послеоперационных осложнений.

Результаты. Пациенты исследуемых групп не различались по основным характеристикам в предоперационном периоде, имели схожий коморбидный фон и анамнестические данные, параметры интраоперационного периода, данные инструментальных методов обследования. В изучаемой выборке летальных исходов в госпитальном периоде отмечено не было. В группе пациентов с использованием физических тренировок на этапе реабилитации отмечалась значимо более низкая частота развития послеоперационных осложнений в госпитальном периоде по сравнению с пациентами без использования физических тренировок ($p=0,013$). Сравнительная оценка концентрации АДМА в изучаемых группах до начала курса тренировок продемонстрировала отсутствие значимых межгрупповых различий. Проведение физических тренировок не сопровождалось значительным изменением сывороточной концентрации АДМА у пациентов в предоперационном периоде. При этом в группе пациентов, не выполнявших предоперационные тренировки, накануне КШ отмечалась тенденция к нарастанию уровня АДМА по сравнению с исходной (в 1,6 раза, $p>0,05$), и статистически значимое повышение в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем в группе тренировок на момент окончания курса занятий ($p=0,001$). В послеоперационном периоде концентрация АДМА в группе с реабилитацией не изменилась, продолжая находиться в пределах референсных значений, тогда как в группе контроля наблюдалось возвращение значений данного маркера к исходному уровню (рисунок 50).

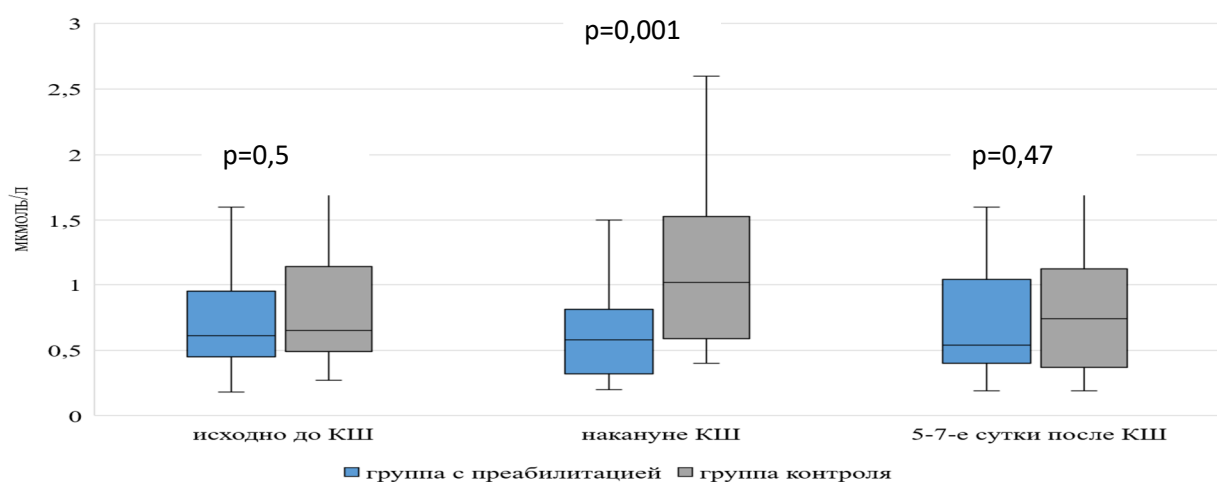


Рисунок 50. Динамика концентрации асимметричного диметиларгинина в периоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от программы реабилитации.

Таким образом, участие пациентов в программе преабилитации с включением физических тренировок не сопровождалось статистически значимыми изменениями концентрации АДМА в сыворотке крови, но ассоциировано с его стабильным уровнем, о чем свидетельствует наблюдаемое в контрольной группе повышение концентрации АДМА накануне операции.

При анализе динамики концентрации ЭТ-1 в изучаемых группах в периоперационном периоде продемонстрировано отсутствие значимых межгрупповых различий, а также отсутствие достоверной внутригрупповой динамики в изучаемом периоде.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была построена модель прогнозирования риска развития осложнений раннего послеоперационного периода. Полученное уравнение регрессии представлено ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = -2,8 + 2,51 * X(\text{СД}) + 2,37 * X(\text{ЭТ1}) - 2,16 * X(\text{группа})$$

где P – вероятность развития осложнений раннего послеоперационного периода, X(СД) – наличие СД 2 типа в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие), X(ЭТ1) – концентрация эндотелина-1 накануне операции (пг/мл), X(группа) – группа пациентов в зависимости от подхода к преабилитации (0 – группа контроля, 1 – группа с тренировками).

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, наличие СД 2 типа увеличивало в 12 раз вероятность наступления осложнений в раннем послеоперационном периоде (ОШ 12,3, 95% ДИ [1,24-121,5], p=0,03). Увеличение концентрации ЭТ-1 накануне операции также увеличивало шансы развития осложнений (ОШ 10,7, 95% ДИ [1,4-81,3], p=0,02). Проведение тренировок в предоперационном периоде, напротив, снижало вероятность развития осложнений в 9 раз (ОШ 0,11, 95% ДИ [0,02-0,83], p=0,03). Данная прогностическая модель была статистически значимой (p=0,001). Для определения порога классификации и проверки качества модели был выполнен ROC-анализ (рисунок 51).

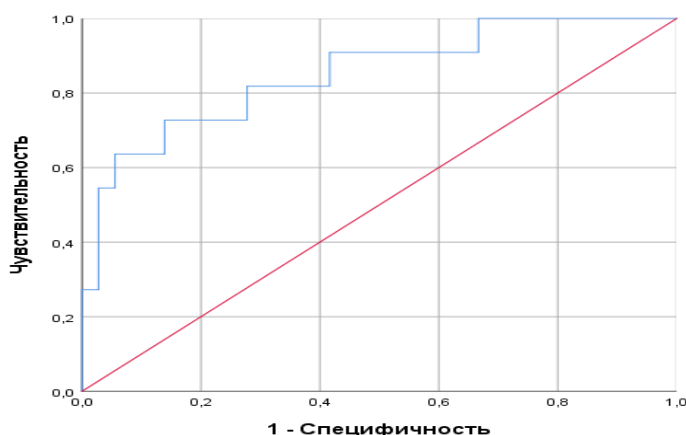


Рисунок 51. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений раннего послеоперационного периода от значений логистической функции P

Значение площади под ROC-кривой составило $0,851 \pm 0,07$ (95% ДИ: 0,71-0,98). Значение порога классификации в точке cut-off было определено на уровне 0,17, то есть при значении функции 0,17 и выше прогнозировалась высокая вероятность развития осложнений, при значениях ниже 0,17 – низкая. Чувствительность и специфичность прогностической модели при выбранном пороговом значении составили 81,8 и 72,2%, соответственно.

Что касается вклада концентрации ЭТ-1 накануне операции, было получено, что у пациентов с наличием осложнений раннего послеоперационного периода этот показатель был достоверно выше такового у пациентов без осложнений ($1,73 [1,14; 2,44]$ пг/мл и $1,5 [1,19; 1,67]$ пг/мл, $p=0,01$). При этом 22% пациентов с осложнениями имели значения ЭТ-1, превышающие верхний порог референсных значений против 6,6% пациентов из тех, кто осложнений не имел ($p=0,07$).

Таким образом, при прогнозировании течения раннего послеоперационного периода КШ у пациентов мужского пола со стабильной ИБС без значимой коморбидности следует учитывать такие факторы, как наличие СД 2 типа, значение концентрации ЭТ-1 накануне операции, а также факт физической реабилитации.

Заключение. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу физических тренировок как активатора NO-зависимой вазодилатации, которая позволяет преодолеть возможный вазоспазм как накануне операции, так и в интраоперационном периоде. При этом очевидно, что короткого курса тренировок перед операцией недостаточно, и он должен быть продолжен.

Глава 30. Предикторы имплантации искусственного водителя ритма у больных с инфарктом миокарда и блокадами сердца.

Введение. По многочисленным данным отечественной и зарубежной литературы ведущей причиной смертности и инвалидизации в структуре сердечно-сосудистого континуума являются острый коронарный синдром (ОКС) и верифицированные инфаркты миокарда (ИМ) [330]. Несмотря на широко используемые современные методы реваскуляризации (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование), смертность от ИМ и его осложнений остается высокой. Известно, что ключевыми событиями, осложняющими течение острого ИМ [331] являются жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, как правило манифестирующие внезапной сердечной смертью, определяющие неблагоприятный клинический прогноз. Структурной составляющей внезапной сердечной смерти являются желудочковые нарушения ритма (83%), и блокады сердца (17%) [332]. Брадиаритмии, осложняющие течение ИМ клинически полиморфны. Синоарикулярные блокады часто сопутствуют ИМ, прежде всего, нижней локализации (около 30-40% случаев) и прогностически благоприятны [332].

Важной проблемой при ИМ являются атриовентрикулярные (АВ) блокады различной степени [333], определяющие ближайший и отдаленный прогнозы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Сроки возникновения АВ блокад, степень выраженности, длительность персистирования нарушения атриовентрикулярного проведения – определяются тяжестью и объемом пораженного миокарда [334] и определяют показания для временной и постоянной электрокардиостимуляции, которые различаются в разных специализированных хирургических центрах [335].

Существующие в настоящее время современные клинические рекомендации, регламентирующие показания и сроки постоянной электрокардиостимуляции при инфаркте миокарда, осложненном блокадами сердца, имеют уровень доказанности С [335]. Отсутствуют данные, подтвержденные рандомизированными клиническими исследованиями (уровень доказанности А и В). Следует отметить, что остается актуальным выявление предикторов постоянной электрокардиостимуляции в остром и отдаленном периодах ИМ, осложненного блокадами сердца.

Цель исследования – выявить предикторы ранней и отсроченной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) у больных с инфарктом миокарда и блокадами сердца, позволяющие разработать модели прогнозирования целесообразности имплантации водителя ритма.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ электронных историй болезней и амбулаторных карт пациентов с перенесенным ИМ, осложненным блокадами сердца. Методом случайного отбора сформирована когорта больных с перенесенным ИМ, осложненным нарушениями проводимости сердца. В первую (контрольную) группу вошли пациенты (n=72), которым не был имплантирован ЭКС, вторую (n=46) и третью (n=68) группы составили пациенты с ИМ, имеющие показания для ранней (госпитальный период) и отсроченной (через $3,2 \pm 1,9$ года после ИМ) имплантации искусственного водителя ритма (ИВР), соответственно. При госпитализации всем больным была проведена эндоваскулярная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии.

В качестве предикторов целесообразности ЭКС рассматривались следующие показатели: пол, возраст, количество баллов по шкале GRACE, форма острого коронарного синдрома (ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST)), локализация ИМ (передний, задний или иной локализации), вид аритмии (синдром слабости синусового узла (СССУ), АВ блокада 2 степени, АВ блокада 3 степени), сопутствующие нарушения ритма (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, другие нарушения ритма), наличие приступов Морганьи-Эдемса-Стокса, степень тяжести сердечной недостаточности при ИМ по Killip, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, степень выраженности поражения коронарных артерий (однососудистое и множественное поражение коронарного русла), шкала TIMI для оценки коронарного кровотока. Качественные (номинативные) показатели анализировались в виде бинарных переменных.

Проводился отбор оптимального набора предикторов для прогноза имплантации в остром периоде ИМ. Изучались факторы, определяющие использование ИВР через $3,2 \pm 1,9$ года с момента индексного события.

Для выявления факторов необходимости имплантации ИВР применялась логистическая регрессия, Квази-Ньютоновский метод оценивания. Для более наглядного представления качества полученной модели проводился Receiver Operator Curve (ROC)-анализ. Качество полученной модели оценивалось при помощи следующих показателей: чувствительность (число пациентов, которым была проведена имплантация ЭКС, классифицированных верно / число всех пациентов, которым была проведена имплантация ЭКС), специфичность (число пациентов которым не проводилась имплантация ЭКС, классифицированных верно / число пациентов которым не проводилась имплантация ЭКС) и площадь под кривой (Area Under Curve, AUC). Последний показатель служит индикатором эффективности полученной модели в

результате проведения ROC-анализа. Для полученных значений AUC определялись стандартная ошибка и границы 95% доверительного интервала (ДИ). За уровень критической значимости принят 0,05.

Индикативным показателем адекватности построенной модели имплантации ИВР выступали χ^2 Пирсона и р-уровень. В случае значимости логистической регрессии определялись исходные (при пороге отсечения равном 0,5) параметры эффективности (специфичность и чувствительность), а также коэффициент регрессии В, стандартная ошибка, р-уровень, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом, χ^2 Вальда отдельно для константы и каждого предиктора. С использованием В-коэффициентов предикторов и константы строилась математическая формула для определения у пациента необходимости имплантации устройства в госпитальном и отдаленном периодах. Далее проводился ROC-анализ с построением графика ROC-кривой и определением AUC. Используя результаты ROC-анализа, рассчитывался оптимальный порог отсечения для определения у пациента необходимости имплантации ЭКС. Для проведения статистического анализа использовались языки программирования R v.4.0.3.

Результаты. Анализ клинико-anamnestических данных выявил важные критерии, определяющие необходимость имплантации ЭКС у пациентов в остром периоде ИМ, ассоциированного с нарушениями проводимости сердца.

Выявлена значимая прямая зависимость необходимости проведения постоянной ЭКС от численного значения (в баллах) шкалы GRACE (ОШ=1,07 [1,02–1,19]), наличия у пациента АВ блокады 3 степени (ОШ=11,9 [3,37–42,3]) и обратная зависимость от факта наличия у 62.

Таблица 62 – Предикторы имплантации ЭКС в остром периоде ИМ, осложненного блокадами сердца

| Показатель | Коэффициент В | Стандартная ошибка | р-уровень | ОШ | ДИ– | ДИ+ | χ^2 Вальда |
|---------------------------------|---------------|--------------------|-----------|--------|-------|-------|-----------------|
| Шкала GRACE, баллы | 0,068 | 0,02 | 0,002 | 1,07 | 1,02 | 1,19 | 9,33 |
| АВ блокада 3 ст., нет / да | 2,48 | 0,64 | 0,0002 | 11,9 | 3,37 | 42,3 | 15,1 |
| ИМ задней локализации, нет / да | -2,50 | 0,59 | <0,0001 | 0,082 | 0,026 | 0,26 | 18,2 |
| Константа | -9,06 | 3,04 | 0,003 | 0,0001 | 0,003 | 0,048 | 8,86 |

Примечание. Коэффициент В – коэффициент регрессии; ОШ – отношение шансов; «ДИ–» – нижняя граница 95% доверительного интервала ОШ; «ДИ+» – верхняя граница 95% доверительного интервала ОШ.

Общие характеристики построенной модели свидетельствуют о ее эффективности: χ^2 Пирсона = 61,2; $p=0,0001$. Коэффициенты регрессии (см. таблицу 1) используются для построения модели определения необходимости имплантации ЭКС в остром периоде ИМ. Для этого необходимо внести значение показателей «Шкала GRACE», «АВ блокада 3 ст.» и «ИМ задней стенки» в приведенную ниже формулу: $Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1))$ и $Z_1 = (-9,06 + (X_1 \times 0,068) + (X_2 \times 2,48) + (X_3 \times -2,5))$, где Y_1 – вероятность необходимости имплантации в раннем периоде ИМ, которая принимала значения от 0 до 1. Если рассчитанный показатель меньше 0,5, тогда модель определяла отсутствие необходимости имплантации ЭКС в раннем периоде, а при значении больше либо равно 0,5 – свидетельствовала о такой необходимости; X_1 – Шкала GRACE (баллы); X_2 – АВ-блокада 3 ст. (нет / да); X_3 – ИМ задней стенки (нет / да).

Соответственно, с увеличением балльной оценки по шкале GRACE у пациентов с АВ блокадой 3 степени и ИМ любой локализации, за исключением нижней, отмечалась более высокая вероятность имплантации ЭКС в ранние сроки ИМ.

Анализ полученных данных показал, что построенная модель характеризовалась высокой чувствительностью (78,3%) и специфичностью (84,7%). Площадь под ROC-кривой (AUC) составляла 0,88, что свидетельствовало о достаточно высоком качестве полученной модели (рисунок 52).

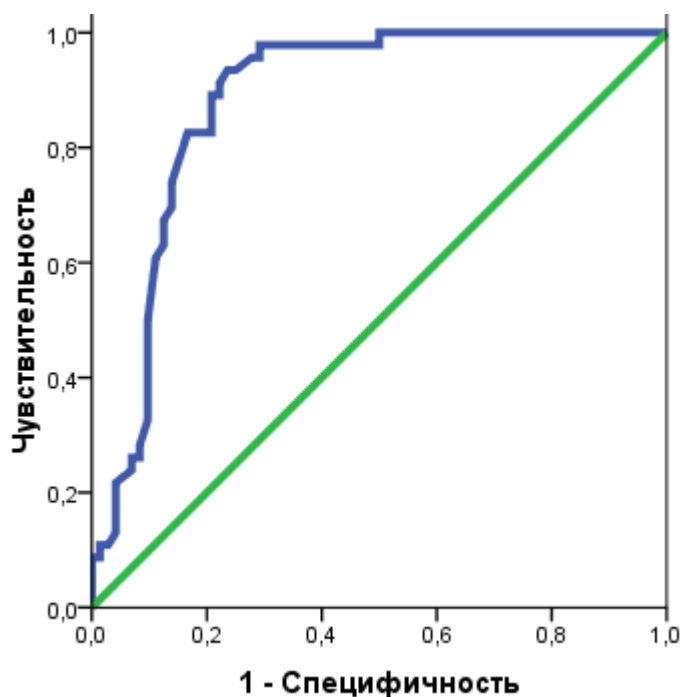


Рисунок 52 – ROC-кривая пациентов с блокадами сердца, требующих имплантации ЭКС в остром периоде ИМ

Применение данной модели, основанной на таких показателях, как наличие АВ блокады 3 степени, ИМбпST, количество баллов по шкале GRACE – позволило прогнозировать необходимость постоянной ЭКС в остром периоде ИМ у каждого пациента индивидуально.

Различия показателей «шкала GRACE» среди обследуемых в группах сравниваемых также четко визуализированы. Пациенты с постоянной ЭКС в остром периоде были

ассоциированы с более тяжелым течением ИМ по шкале GRACE по сравнению с контрольной группой (рисунок 53).

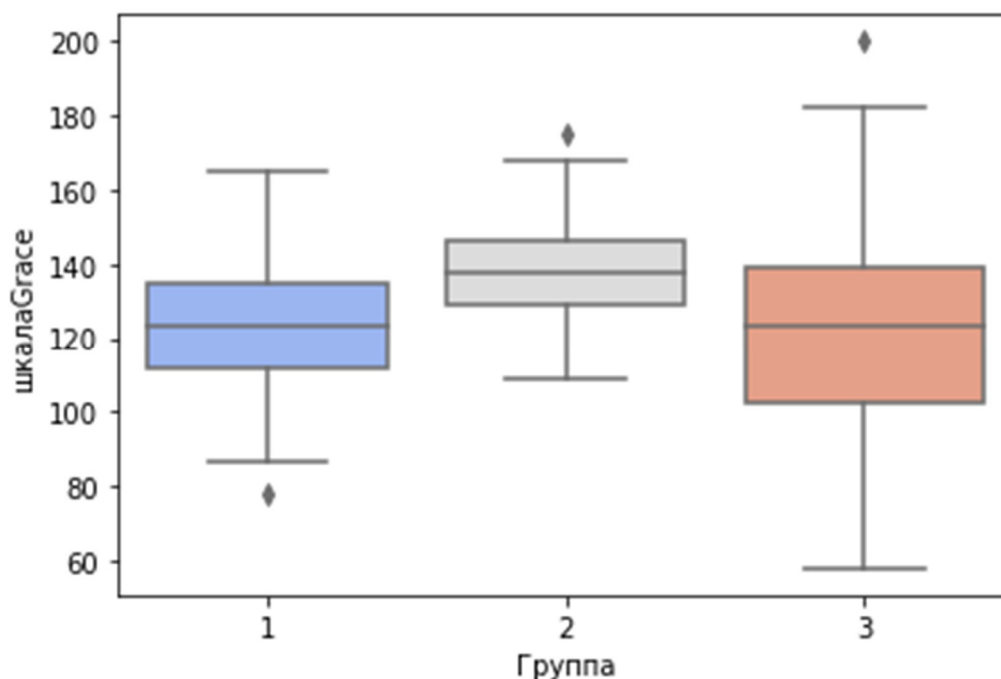


Рисунок 53 – Значение балльной оценки по шкале GRACE в группах сравнения: 1 – контрольная группа, 2 – группа, требующая имплантации ЭКС в раннем периоде, 3 – группа, требующая имплантации ЭКС в среднем через 3 года после ИМ

В исследовании у пациентов второй группы медианное значение шкалы GRACE составило 137,5 (128,7; 146,0) баллов. Для группы контроля данные показатели соответствовали 123,5 (112,0; 134,5) баллам. Результаты исследования демонстрируют, что АВ блокады 3 степени при ИМбпST и высоких значениях по шкале GRACE любой локализации, за исключением нижней, являются главными факторами, обуславливающими необходимость имплантации ЭКС в ранние сроки ИМ.

Следует отметить, что наличие АВ блокады 3 ст. является равноценным по вкладу фактором риска при любой локализации ИМ (за исключением заднего). Показано, что чем больше факторов риска имеется у пациента, тем выше риск целесообразности проведения постоянной ЭКС.

При сравнительном анализе демографических и клиничко-анамнестических данных второй группы обследуемых, требующих имплантации ЭКС через $3,2 \pm 1,9$ года, и первой, контрольной, где не проводилась постоянная стимуляция сердца, выявили значимую прямую зависимость имплантации ЭКС в отдаленном периоде от формы ОКС, а именно ИМбпST (ОШ=3,61 [1,59–8,17]), наличия передней локализации ИМ (ОШ=5,53 [1,95–15,6]) и обратную зависимость от возраста пациента (ОШ=0,96 [0,93–0,99]).

Таким образом, интегральные показатели, а именно ИМбпST, передняя локализация ИМ, возраст пациентов – характеризуют комплексную оценку вероятности имплантации ЭКС в отсроченном периоде (через $3,2 \pm 1,9$ года). После расчета интегральных показателей для прогноза имплантации ИВР была построена многофакторная бинарная логистическая регрессия (таблица 63).

Таблица 63 – Предикторы имплантации ЭКС в отсроченном периоде после ИМ

| Показатель | Коэффициент В | Стандартная ошибка | р-уровень | ОШ | ДИ– | ДИ+ | χ^2 Вальда |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|-----------|------|------|------|-----------------|
| Возраст, лет | -0,041 | 0,02 | 0,02 | 0,96 | 0,93 | 0,99 | 5,24 |
| Форма ОКС, ИМпST/ ИМбпST | 1,28 | 0,41 | 0,002 | 3,61 | 1,59 | 8,17 | 9,65 |
| ИМ передней локализации, нет / да | 1,71 | 0,53 | 0,001 | 5,53 | 1,95 | 15,6 | 10,6 |

Примечание. Коэффициент В – коэффициент регрессии; ОШ – отношение шансов; «ДИ–» – нижняя граница 95% доверительного интервала ОШ; «ДИ+» – верхняя граница 95% доверительного интервала ОШ.

Общие характеристики построенной модели свидетельствовали об ее эффективности: χ^2 Пирсона = 20,5; $p=0,001$. Коэффициенты регрессии использованы для построения модели, обуславливающей необходимость имплантации ЭКС в отсроченном периоде после ИМ. Для этого следовало внести значения показателей «Возраст», «ИМбпST» и «ИМ передней стенки» в формулы: $Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1))$ и $Z_1 = (1,91 + (X_1 \times -0,041) + (X_2 \times 1,28) + (X_3 \times 1,71))$, где Y_1 – вероятность необходимости имплантации ЭКС в отсроченном периоде, которая принимала значения от 0 до 1, если рассчитанный показатель меньше 0,5, тогда модель определяла отсутствие необходимости имплантации ЭКС в среднем через 3 года после ИМ, а при значении больше либо равно 0,5 – наличие такой необходимости; при этом X_1 – возраст (лет); X_2 – форма ОКС (ИМпST / ИМбпST); X_3 – ИМ передней стенки (нет / да).

Выявлено, что с уменьшением возраста, выраженного в годах, а также у пациентов с ИМбпST и ИМ передней локализации, наблюдается более высокая вероятность необходимости имплантации ЭКС в более поздние сроки.

Для построенной модели характерна высокая чувствительность (72,1%) и специфичность (66,7%). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,72, что свидетельствует о высоком качестве модели, определяющей необходимость имплантации ЭКС в отсроченном периоде.

Результаты ROC-анализа демонстрируют высокую способность модели прогнозировать потребность в постоянной ЭКС в среднем через 3 года после ИМ (рисунок 54).

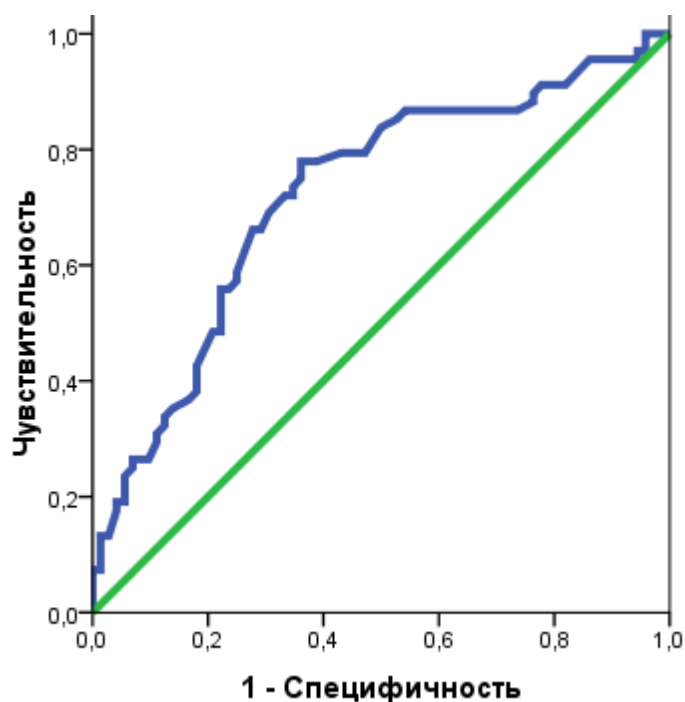


Рисунок 54 – ROC-кривая модели определения необходимости имплантации ЭКС в среднем через 3 года после ИМ

Применение данной модели, основанной на использовании факторов ИМбпST передней локализации и возраста пациентов, позволило достоверно рассчитать прогноз имплантации ИВР в отсроченном периоде персонально для каждого пациента. Выявлено, что пациенты с ИМбпST (по сравнению с пациентами с ИМпST) значительно чаще встречались в третьей группе отсроченной имплантации ЭКС, чем в контрольной группе (ОШ=3,61 [1,59–8,17]). Такая же картина наблюдается и при ИМ передней локализации с блокадами сердца (ОШ=5,53 [1,95–15,6]).

Различия показателя «возраст» в группах сравнения представлены на рисунке 55. Так, у пациентов второй группы медианное значение (нижний; верхний квартили) возраста были выше, чем в контрольной группе; средний возраст пациентов, который практически соответствовал данному показателю в третьей группе больных.

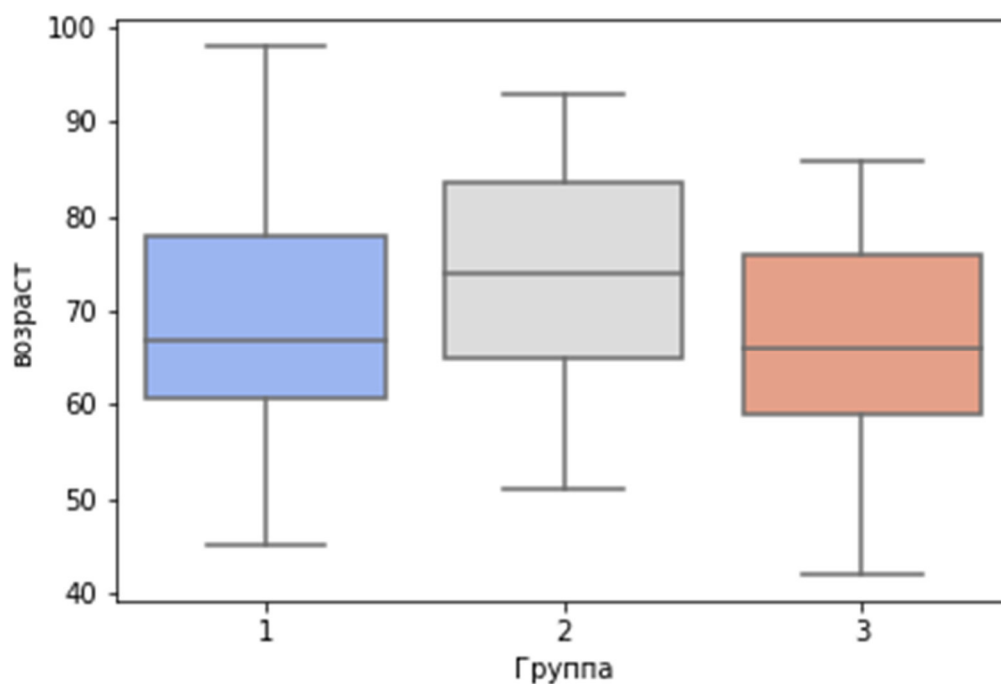


Рисунок 55 – Возраст пациентов в группах сравнения (годы): 1 – контрольная группа, 2 – группа, требующая имплантации ЭКС в раннем периоде, 3 – группа, требующая имплантации ЭКС в среднем через 3 года после ИМ

Следовательно, главными предикторами имплантации ИВР в отсроченном периоде у пациентов с ИМ, осложненным блокадами сердца, являлись ИМбпST передней локализации; при этом возраст имел обратно пропорциональную зависимость в прогнозировании использования постоянного ЭКС в отсроченном периоде.

В исследовании был проведен сравнительный анализ предикторов имплантации ЭКС в ранние (вторая группа больных) и поздние сроки после ИМ (третья группа обследуемых) по сравнению с контрольной группой, в которой не имплантировался ИВР, так как нарушения проводимости имели преходящий характер.

Выявлена значимая прямая зависимость целесообразности проведения имплантации ЭКС от формы ОКС, а именно ИМбпST (ОШ=4,89 [2,31–10,3]), наличия у пациента ИМ передней локализации (ОШ=11,5 [4,39–30,4]) и выраженности поражения коронарных артерий, а именно их множественного атеросклеротического изменения (ОШ=2,18 [1,04–4,61]).

Полученные интегральные показатели: ИМбпST, передняя локализация ИМ, множественное поражение коронарного русла, характеризующие комплексную оценку вероятности имплантации ИВР, позволили построить многофакторную бинарную логистическую регрессию вероятности имплантации ЭКС (таблица 64).

Таблица 64 – Предикторы имплантации ЭКС в ранние и отдаленные сроки после ИМ

| Показатель | Коэффициент В | Стандартная ошибка | р-уровень | ОШ | ДИ– | ДИ+ | χ^2 Вальда |
|--|---------------|--------------------|-----------|------|------|------|-----------------|
| Форма ОКС, ИМпST/ ИМпST | 1,59 | 0,38 | 0,00004 | 4,89 | 2,31 | 10,3 | 11,8 |
| ИМ передней локализации, нет / да | 2,45 | 0,49 | 0,000001 | 11,5 | 4,39 | 30,4 | 24,9 |
| Множественное поражение коронарных артерий, нет/да | 0,78 | 0,38 | 0,04 | 2,18 | 1,03 | 4,61 | 4,27 |
| Константа | -1,05 | 0,31 | 0,001 | 0,35 | 0,19 | 0,64 | 11,8 |

Примечание: Коэффициент В – коэффициент регрессии; ОШ – отношение шансов; «ДИ–» – нижняя граница 95% доверительного интервала ОШ; «ДИ+» – верхняя граница 95% доверительного интервала ОШ.

В настоящем исследовании была построена эффективная модель (формула), позволяющая прогнозировать факт необходимости имплантации ИВР при ИМ при сравнении с группой контроля, где не проводилась постоянная ЭКС (χ^2 Пирсона=44,2; $p=0,00001$). Расчет вероятности использования постоянной ЭКС производился по формулам $Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1))$ и $Z_1 = -1,05 + (X_1 \times 1,59) + (X_2 \times 2,45) + (X_3 \times 0,78)$, где Y_1 – вероятность необходимости имплантации ЭКС, которая принимает значения от 0 до 1, если рассчитанный показатель меньше 0,5, тогда модель определяет отсутствие необходимости проведения постоянной ЭКС, а при значении больше либо равно 0,5 – наличие такой необходимости, Z_1 – промежуточный показатель EXP- экспоненциальная функция, X_1 – форма ОКС (ИМпST / ИМбпST), X_2 – ИМ передней стенки (нет / да), X_3 – множественное поражение коронарных артерий (нет / да).

Анализ результатов показал, что построенная модель имеет чувствительность 82%, а специфичность – 59,7%, что свидетельствует о высокой способности прогнозировать необходимость имплантации ЭКС.

Следует полагать, что у лиц с ИМбST и ИМ передней локализации, а также с множественными поражениями коронарных артерий, наблюдается более высокая вероятность необходимости имплантации ЭКС. То есть ИМ любой локализации (кроме переднего) и другими видами поражения коронарных артерий (за исключением множественного) ассоциировался с меньшим риском необходимости имплантации водителя ритма.

Результаты ROC-анализа, выполненного у пациентов с ЭКС и без постоянной стимуляции сердца у больных с ИМ с преходящими блокадами сердца показали высокую прогностическую значимость модели (рисунок 56).

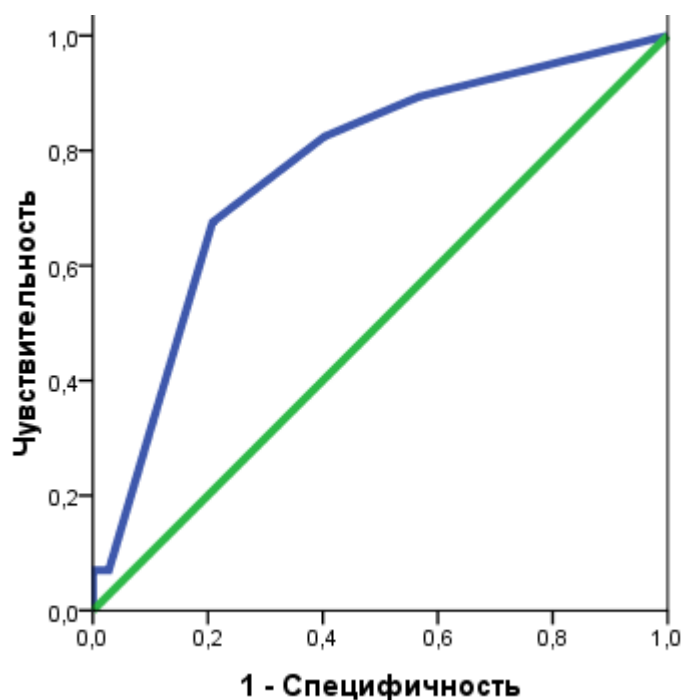


Рисунок 56 – ROC-кривая классификационной эффективности модели определения необходимости выполнения имплантации ЭКС

Применение данной модели, основанной на показателях ИМбпST передней локализации и множественного характера поражения коронарных артерий, позволяет достоверно рассчитывать целесообразность использования ЭКС у пациентов, перенесших ИМ индивидуально. Так, у лиц с ИМбST и ИМ передней локализации, а также с множественными поражениями коронарных артерий, наблюдалась более высокая вероятность необходимости постоянной ЭКС (ОШ=4,89 [2,31–10,3]), (ОШ=11,5 [4,39–30,4]). ИМ любой локализации (кроме передней стенки) и с другими видами поражения коронарных артерий (за исключением множественного) ассоциировался с меньшим риском необходимости постоянной ЭКС.

Таким образом, при многофакторном анализе клинико-анамнестических данных выявлены предикторы имплантации ЭКС у пациентов с ИМ, ассоциированным с блокадами сердца в остром и отсроченном периодах (через $3,2 \pm 1,9$ года после индексного события). Разработана эффективная математическая модель, позволяющая прогнозировать необходимость имплантации ЭКС у пациентов с ИМ, осложненным блокадами сердца, которая может быть использована с целью снижения смертности от фатальных сердечно-сосудистых событий.

Обсуждение

Несмотря на существенный прогресс высокотехнологических методов реваскуляризации миокарда, блокады сердца, ассоциированные с ИМ, являясь главным электрофизиологическим паттерном внезапной сердечной смерти, ухудшают ближайший и

отдаленный прогноз. Успешная реперфузия, уменьшая степень и выраженность необратимых изменений в проводящей системе сердца, способствует восстановлению атриовентрикулярного проведения [336], и двукратно снижает риск внезапной сердечной смерти [337]. Тем не менее, по истечении времени вследствие хронической коронарной недостаточности и прогрессирования дегенеративных изменений в проводящей системе сердца блокады рецидивируют и требуют постоянной хронотропной поддержки, осуществляемой с помощью постоянной ЭКС.

Решение вопроса о необходимости имплантации ИВР определяется сроком возникновения блокады, длительностью персистирования и риском ее прогрессирования [338]. По мнению В. Васиог [339], острые АВ блокады высоких градаций, особенно с фасцикулярным поражением проводящей системы сердца, рассматриваются в качестве серьезного предиктора госпитальной смертности и неблагоприятного отдаленного клинического прогноза и являются важным критерием для имплантации постоянного водителя ритма.

В нашем исследовании факт развития полной АВ блокады был главным предиктором имплантации постоянного водителя ритма сердца в остром периоде индексного события; АВ блокада 3 степени чаще встречалась в группе пациентов, которым проводилась постоянная ЭКС при ИМ на госпитальном этапе, чем в группе контроля (ОШ=11,9 [3,37–42,3]).

Существует мнение, что имеется определенная связь потребности имплантации ИВР и локализации ИМ. Так, например, по данным С.А. Сайганова [340] АВ блокады 3 степени при нижнем ИМ развиваются в первые 24 часа, обусловлены обратимой ишемией перинодальной ткани и носят транзиторный характер, гемодинамически малозначимы и не требуют постоянной ЭКС [341]. Данный факт согласуется с данными нашего исследования, где в группе пациентов с постоянной ЭКС в остром периоде при ИМ нижней локализации потребность в постоянной ЭКС была значительно ниже (ОШ=0,082 [0,026–0,26]).

Широко используемая в настоящее время шкала GRACE, которая необходима для определения рисков и, соответственно, сроков реваскуляризации миокарда при ИМбпST, также определяет тяжесть и объем ишемического повреждения миокарда, что в свою очередь обуславливает выраженность и необратимость органических изменений в проводящей системе сердца, а также развитие жизнеугрожающих гемодинамических нарушений. В нашем исследовании было показано, что численное (балльное) значение шкалы GRACE при ИМбпST является важным предиктором имплантации постоянного ЭКС в остром периоде ИМ. У пациентов исследуемой группы медианное значение шкалы GRACE составило 137,5 (128,7; 146,0) баллов, тогда как в группе контроля данные

показатели соответствовали 123,5 (112,0; 134,5) баллам, ОШ=1,07 [1,02–1,19]). Наличие полной АВ блокады при ИМ любой локализации, за исключением нижней, свидетельствует о целесообразности имплантации ЭКС в остром периоде при балльной оценке по шкале GRACE от 96 баллов и выше.

В других исследованиях показано, что АВ блокады высокой степени чаще осложняют течение ИМпСТ в сравнении с ИМбпСТ (2,4% и 0,9%, соответственно). Однако при ИМбпСТ потребность в имплантации постоянного водителя ритма отмечается выше (30% против 16%) [342], что согласуется с данными, полученными в нашем исследовании, где также выявлено, что важным предиктором имплантации постоянного водителя ритма в отсроченном периоде является факт развития ИМбпСТ, осложненный блокадами сердца. В группе с ИМбпСТ, ассоциированным с блокадами высокой степени тяжести, потребность в имплантации ЭКС более вероятна в отсроченном периоде в сравнении с группой контроля (ОШ=3,61 [1,59–8,17]).

Локализация ИМ тесно связана с объемом пораженного миокарда и, как правило, определяет тяжесть и необратимость органических изменений в проводящей системе сердца. Известно, что острые АВ блокады при переднем ИМ часто являются необратимыми, ассоциированы с тяжелыми гемодинамическими последствиями (кардиогенный шок, отек легких, внезапная смерть) и, следовательно, требуют постоянной хронотропной поддержки [332]. В нашем исследовании показано, что в группе больных с передней локализацией ИМ потребность в имплантации постоянного водителя ритма в отсроченном периоде значительно выше по сравнению с контрольной группой (ОШ=5,53 [1,95–15,6]).

В настоящем исследовании также показано, что форма ОКС, а именно ИМбпСТ (ОШ=4,89 [2,31–10,3]), наличие переднего ИМ (ОШ=11,5 [4,39–30,4]), являются главными критериями постоянной стимуляции сердца.

Следует отметить, что тяжесть блокады при ИМ напрямую коррелирует с объемом пораженного миокарда, что, в свою очередь, определяется степенью и массивностью коронарной обструкции, а также наличием коллатерального кровотока. По данным А.Н. Осмоловского [346], множественный характер поражения коронарных артерий способствует развитию хронической гипоперфузии проводящей системы сердца и необратимым дегенеративным изменениям, которые определяют устойчивость гемодинамически значимых нарушений проводимости.

По нашим данным, множественный характер поражения коронарных артерий является независимым предиктором имплантации постоянного ЭКС. Так, в группе с

тяжелым поражением коронарного русла ИВР имплантировались значимо чаще, чем в контрольной группе (ОШ=2,18 [1,04–4,61]).

В результате многофакторного регрессионного анализа демографических и клинико-anamнестических данных разработаны три прогностические модели, обуславливающие целесообразность выбора тактики ведения пациентов с ИМ, осложненным блокадами сердца в остром и отсроченном периодах. Следует полагать, что использование этих моделей в реальной клинической практике позволит снизить риск внезапной сердечной смерти при своевременной имплантации ЭКС пациентам высокого сердечно-сосудистого риска, позволит обосновать тактику ведения пациентов с ИМ, осложненным блокадами сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявленные предикторы имплантации постоянного ЭКС в остром (госпитальном) и отсроченном периодах (через $3,2 \pm 1,9$ лет после ИМ) определяют показания для постоянной электрокардиостимуляции у пациентов с блокадами сердца при ИМ. В остром (госпитальном) периоде ИМбпST имплантация ЭКС показана при высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений по шкале GRACE от 96 баллов и выше, при наличии АВ блокады 3 степени любой локализации ИМ, за исключением нижнего. Показаниями для постоянной электрокардиостимуляции через $3,2 \pm 1,9$ года после острого коронарного события является ИМбпST передней локализации и множественный характер поражения коронарного русла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Выполнен анализ реализации Программы профилактики ССЗ как составной части федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и соответствующих региональных программ на примере 9 субъектов РФ в 2020-2021 гг. В подавляющем числе субъектов РФ наблюдается рост количества пациентов, включенных в Программу профилактики ССЗ в период с 2020 по 2021 г. Основные направления совершенствования Программы профилактики ССЗ затрагивают как региональный, так и федеральный уровни.

Выявлено, что существующий механизм организации проведения диспансерного наблюдения у лиц с острыми и хроническими формами БСК на территории Кемеровской области-Кузбасса реализуется не в полном объёме. Внедрение различных вариантов телемедицинских технологий в проведении диспансерного наблюдения в условиях пандемии может стать не только альтернативой, но и инструментом для снижения смертности от БСК. Оценка качества проводимой диспансеризации в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, установленная взаимосвязь с обращаемостью и смертностью от острых и хронических форм БСК позволит выявить и модернизировать организационные факторы неблагоприятных исходов БСК в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Определено ключевое негативное влияние пандемии COVID-19 на деятельность персонала медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с БСК. Для повышения эффективности деятельности сотрудников медицинских организаций могут быть предприняты ряд стимулирующих мер: расширение социальных льгот, налаживание благоприятного морально-психологического климата, организация и условия труда. Устойчивость и стабильность процесса оказания медицинской помощи в этих условиях достигается, в том числе, благодаря действующей системе менеджмента качества, ее внедрение и развитие приобретает стратегический характер для перспектив медицинских организаций.

Проанализированы ассоциативные связи параметров инфраструктуры района проживания с факторами сердечно-сосудистого риска в городских и сельских популяциях крупного промышленного региона (Кузбасса). Выявлено, что удаленность места работы, остановки общественного транспорта, оживленное движение транспорта, отсутствие тротуаров, интересных мест, которые можно увидеть при прогулке, удаленность парка и ресторана – параметры инфраструктуры, выделенные как «неблагоприятные» по субъективной оценке жителей Кемеровской области. Неблагоприятные параметры инфраструктуры ассоциировались с традиционными факторами сердечно-сосудистого

риска такими как – артериальной гипертонией, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, ожирением и его абдоминальным типом. Для уменьшения рисков развития заболеваний сердечно-сосудистой системы большое значение имеет формирование социально-комфортной здоровьесберегающей среды.

Выявление у жителей города Кемерово и Кемеровского района без анамнеза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ряда значимых «неконвенционных» факторов, ассоциированных с развитием ишемических событий в течение 3 лет наблюдения, позволяет рассматривать их в качестве дополнительных для модификации в рамках первичной профилактики (загрязнение окружающей среды, сложившиеся стереотипы питания и потребления алкоголя).

Проведение скрининга перед коронарным шунтированием позволяет дополнительно выявить сахарный диабет 2-го типа у 8,9% обследованных пациентов, предиабет - у 10,4%. Это увеличило число пациентов с установленным сахарным диабетом с 15,2% до 24,1%, число лиц с предиабетом с 3,0% до 13,4%. Больным с предиабетом чаще проводились неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с другими двумя группами, также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений.

Назначение эмпаглифлозина у пациентов с ИБС и сахарным диабетом характеризуется органопротективным эффектом у пациентов с нарушениями углеводного обмена, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам.

Предварительные результаты исследования с использованием единственного рекомендованного в России опросника «Возраст не помеха» для скрининга синдрома старческой астении подтверждают важную роль «хрупкости» в развитии осложнений и неблагоприятных исходов после проведения кардиохирургического вмешательства. Но при выполнении дополнительного анализа была получена довольно низкая чувствительность и специфичность данного опросника. В связи с чем необходимо дальнейшее изучение других ранее разработанных способов диагностики синдрома старческой астении для выявления наиболее точного метода.

Определено, что пациенты с ИБС и нарушениями костно-мышечного статуса, подвергшиеся КШ, в большей степени подвержены сердечно-сосудистым осложнениям и смерти, а также неинфекционным осложнениям, связанным с хирургическим лечением. Больные изолированным остеопеническим синдромом продемонстрировали статистически большую частоту развития комбинированной конечной точки, тогда как пациенты с изолированной саркопенией и остеосаркопенией чаще имели неинфекционные осложнения.

У пациентов с ИБС с артериальной жесткостью (патологический индекс САVI) до коронарного шунтирования чаще отмечались нежелательные явления и летальный исход в отдаленном периоде наблюдения после коронарного шунтирования (10 лет), чем у пациентов с нормальным САVI. Наличие субклинического мультифокального атеросклероза и патологического САVI являлись независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки в течение 10 лет наблюдения.

При изучении гендерных особенностей течения инфаркта миокарда у коморбидных пациентов моложе 60 лет выявлено, что добавление к шкале GRACE данных о коморбидности позволяет существенно улучшить прогноз наступления 2-х летней конечной точки. При этом ROC-анализ показал, что модифицированная шкала GRACE значительно лучше прогнозирует наступление конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» у мужчин, чем у женщин: 0,81 (0,72-0,90) против 0,67 (0,51-0,83), соответственно.

Определено, что у пациентов с инфарктом миокарда расчетные баллы шкал PRECISE-DAPT и GRACE, снижение значений ФВ ЛЖ ниже 40% при госпитализации являются независимыми предикторами возникновения ишемических событий на протяжении последующих 18 месяцев. Сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT > 33,8, наличие атеросклеротического заболевания периферических артерий в анамнезе, прием препаратов сульфонилмочевины, отсутствие эндоваскулярной реваскуляризации на госпитальном этапе лечения инфаркта миокарда или консервативное ведение пациентов выступают предикторами, определяющими риски развития 18-месячных геморрагических осложнений постинфарктного периода.

Более трети (37%) пациентов с ТЭЛА из российского регистра СИРЕНА имеют острое повреждение почек (ОПП), диагностированное по базальному креатинину. У 2/3 обследованных наблюдается первая стадия ОПП. Частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ТЭЛА. Наличие ОПП реклассифицирует пациентов в более высокую категорию риска смерти и связано со значительным увеличением госпитальной летальности.

Выявлено, что у коренного населения Горной Шории полиморфизм генов-кандидатов, связанных с системой РААС (*ACE* и *AGTR1*) и функцией эндотелия (*eNOS*) ассоциировался с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и с тяжестью гипертрофии левого желудочка.

Выявлена ассоциативная связь вариабельности полиморфных вариантов генов *LIG1*, *IGFBP6*, *ADAMDEC1*, *MMP9* и сайта *LOC101927143* с развитием артериальной гипертонии и метаболического синдрома.

Установлено, что гладкомышечные клетки, в отличие от эндотелиоцитов, не вовлечены в процесс мутаген-индуцированного атерогенеза, что в перспективе может быть

использовано при формировании типовых патологических моделей атерогенеза для доклинической оценки эффектов перспективных лекарственных агентов.

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями высокий уровень D-димера и ожирение связаны со степенью развивающейся дыхательной недостаточности и сопряжены с риском летального исхода.

У пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца характерна высокая распространенность лептинорезистентности, которая ассоциирована с отягощенной наследственностью по ИБС, артериальной гипертонией, дислипидемией, высоким индексом массы тела, сниженной фракцией выброса левого желудочка, многососудистым поражением коронарного русла. Феномен лептинорезистентности у пациентов с ИБС имеет тканевую специфику, в частности, он выявлен в висцеральной жировой ткани: эпикардиальной и периваскулярной и также ассоциировался с выявлением традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

Впервые обоснованы безопасность и эффективность гибридной стратегии реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС и многососудистом поражении в проспективном рандомизированном исследовании. По результатам проведенного исследования гибридная коронарная реваскуляризация может успешно использоваться у больных с показателем SYNTAX Score < 22 в лечении пациентов с множественным поражением венечных артерий с вовлечением передней нисходящей артерии и стабильными формами ИБС на основании отдаленных (более 4 лет наблюдения) результатов.

Выявлены преимущества гибридной стратегии реваскуляризации коронарного и каротидного бассейнов (ЧКВ + каротидная эндартерэктомия) над поэтапной, что, в частности, выразалось в высокой доступности этапов реваскуляризации (ЧКВ и КЭЭ), повышает эффективность профилактики отдаленных кардиоваскулярных осложнений, имеющих высокую вероятность развития в период ожидания очередного этапа реваскуляризации или вследствие субъективных факторов. Показано, что наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом являются: хроническая обструктивная болезнь легких, значение балла по шкале EUROSCORE II более 1,5, некомплаентность к назначенной терапии, необходимость в повторной запланированной реваскуляризации в отдаленном периоде, наличие экстренных госпитализаций в отдаленном периоде наблюдения, ЧКВ с использованием бедренного доступа, КЭЭ не по классической методике.

В сравнительном рандомизированном исследовании установлено, что хирургическая коррекция дефекта межпредсердной перегородки миниинвазивным или

эндоваскулярным методом у детей разного возраста, включая случаи со сложной анатомией перегородки, характеризуются высокой эффективностью и безопасностью при анализе широкого спектра конечных точек в госпитальном и спустя 3-4 мес. периоде наблюдения после коррекции.

Установлена не меньшая эффективность бимаммарного коронарного шунтирования по сравнению со стандартной методикой коронарного шунтирования в отношении развития таких больших сердечно-сосудистых событий, как повторная реваскуляризация миокарда, инсульт, а также по комбинированная конечная точка. Вместе с тем, было доказано, что пациенты группы бимаммарного коронарного шунтирования в отдаленном периоде наблюдения реже имели инфаркт миокарда и случаи смерти от любых причин, а также более высокую фракцию выброса левого желудочка и низкий функциональный класс стенокардии напряжения. Полученные различия, могут указывать на особый кардиопротективный эффект от применения двух внутренней грудной артерии, который объясняется лучшей перфузией миокарда, и указывает на дополнительную целесообразность более частого применения указанной хирургической технологии.

В исследовании уровня экспрессии микро РНК у кардиохирургических пациентов в зависимости от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде выявлено, что для группы с осложненным течением после операции динамика up регулирующих микроРНК характеризовалась увеличением экспрессии, тогда как для down регулирующих микро РНК экспрессия достоверно снижалась, отличаясь как от группы без полиорганной недостаточности, так и по сравнению с показателями до операции. В перспективе изученные микро РНК могут быть применимы в качестве ранних маркеров развивающихся осложнений у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

У детей при оперативной коррекции септальных врожденных пороков сердца наблюдалась слабая и умеренная корреляция степени выраженности церебрального повреждения и системного воспалительного ответа с фактом применения эритроцитарной взвеси и её дозой на килограмм массы тела пациента. Доказано, что интраоперационная трансфузия выступает источником повышенного уровня системного воспалительного ответа и нейровоспаления с дальнейшим церебральным повреждением у этой группы больных.

Определено минимально негативное влияние мембран полиметилметакрилата на гемодинамику критических пациентов с острым повреждением почек, по сравнению с мембранами на основе полисульфона, что обеспечивает достижение необходимых клинических эффектов заместительной почечной терапии. Полученные результаты

позволяют предположить высокую безопасность диализаторов на основе олиметилметакрилата у тяжелых реанимационных пациентов.

Ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция после коронарного шунтирования развивается у пациентов независимо от наличия или отсутствия стенозов внутренней сонной артерии менее 50% развивается более чем в половине случаев. Выявлено снижение силы и подвижности нервных процессов, ухудшение оперативной памяти, вработываемости и повышение истощаемости внимания. Применение специализированных компьютерных программ когнитивного тренинга доказало свою эффективность как в поддержании когнитивного здоровья при нормальном старении, так и для реабилитации когнитивных функций у пожилых людей с различным уровнем когнитивного снижения при сердечно-сосудистых заболеваниях. Перспективным представляется разработка и внедрение новых способов компьютерного когнитивного тренинга для сохранения когнитивного статуса пациентов в раннем и отдаленном периоде наблюдения кардиохирургических вмешательств. Пациенты женского пола чаще страдают от развития послеоперационной когнитивной дисфункции, чем мужчины.

Разработана программа для мобильного устройства: «Носимый тренажер по восстановлению когнитивных функций при ишемическом повреждении головного мозга с использованием двойной задачи – Recovery (Pre-Alpha)».

При анализе влияния коморбидного статуса на характер течения легочной гипертензии у пациентов с приобретенными пороками сердца выявлено, что до хирургического лечения приобретенного порока митрального клапана сердца и в течение первой недели после операции наличие фибрилляции предсердий ассоциируется с более высоким уровнем систолического давления в легочной артерии и сниженной систолической функцией правого желудочка. Факторами, ассоциирующимися с отсутствием регресса легочной гипертензии после хирургической коррекции митрального порока, являются: принадлежность пациентов к женскому полу, наличие до операции тяжелой хронической сердечной недостаточности (III-IV) и ожирения. Предварительные результаты отражают возможность и важность дооперационной коррекции выявленных модифицируемых факторов риска сохранения легочной гипертензии в раннем послеоперационном периоде пациентов с приобретенным пороком сердца с целью улучшения качества жизни у этих больных.

Проведена оценка влияния физических тренировок, выполняемых в период перед коронарным шунтированием, на периоперационную динамику асимметричного диметиларгинина (АДМА) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Предварительные результаты свидетельствуют в пользу физических тренировок как активатора NO-зависимой вазодилатации, которая позволяет преодолеть возможный вазоспазм как накануне операции, так и в интраоперационном периоде.

Выявленные предикторы имплантации постоянного ЭКС в остром (госпитальном) и отстроченном периодах (через $3,2\pm 1,9$ лет после ИМ) определяют показания для постоянной электрокардиостимуляции у пациентов с блокадами сердца при ИМ. В остром (госпитальном) периоде ИМбпST имплантация ЭКС показана при высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений по шкале GRACE от 96 баллов и выше, при наличии АВ блокады 3 степени любой локализации ИМ, за исключением нижнего. Показаниями для постоянной электрокардиостимуляции через $3,2\pm 1,9$ года после острого коронарного события является ИМбпST передней локализации и множественный характер поражения коронарного русла.

Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.17 №1640 (ред. от 24.03.22) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»
2. Федеральный закон от 17.07.99 №178-ФЗ «О государственной социальной помощи»
3. Федеральный закон от 02.12.19 №380-ФЗ (ред. от 18.03.20) «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». Федеральный закон от 08.12.20 №385-ФЗ «О федеральном бюджете на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Федеральный закон от 06.12.21 №392-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов»
4. Приказ Минздрава России от 09.01.20 №1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (Зарегистрировано в Минюсте России 24.01.20 №57272)
5. Приказ Минздрава России от 24.09.21 №936н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.10.21 №65425)
6. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.19 №2406-р (ред. от 23.11.20) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.21)
7. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40(48);3889-3897, DOI:10.1093/eurheartj/ehz766
8. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Петрачков И.В. Факторы влияния на смертность от новообразований и болезней системы кровообращения в РФ с 2019 по 2020 г. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2021;7(3);4-23. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-3-4-23
9. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Петрачков И.В. Факторы влияния на смертность от новообразований и болезней системы кровообращения в РФ с 2019 по 2020 г. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2021;7(3);4-23. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-3-4-23
10. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Авдеев С.Н., Бойцов С.А., Иванова Е.С., Каприн А.Д и др. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021;20(8):245-290. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3172.
11. Дроздова Л.Ю., Иванова Е.С., Егоров В.А., Шепель Р.Н., Булгакова Е.С., Белкин И.А. Оценка качества вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в рамках диспансерного наблюдения населения субъектов Российской Федерации

- Федерации. *Профилактическая медицина* 2020;23(6):21-25, Волкова О. А., Смирнова Е. В. Пути совершенствования организации диспансерного наблюдения в столичном здравоохранении. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2020;28(спецвыпуск):1094-1100. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1094-1100
12. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. *Профилактическая медицина* 2018;21(5):22-27. DOI:10.17116/profmed20182105122
 13. Liu S., Yang L., Zhang C. et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (4): 17-18. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30077-8
 14. Bansal P., Bingemann T.A., Greenhawt M., Mosnaim G., Nanda A., Oppenheimer J., Sharma H., Stukus D., Shaker M. Clinician wellness during the COVID-19 pandemic: extraordinary times and unusual challenges for the allergist. *Pract.* 2020; 8 (6): 1781–1790.
 15. Khalafallah A.M., Lam S., Gami A., Dornbos D.L., Sivakumar W., Johnson J.N., Mukherjee D. Burnout and career satisfaction among attending neurosurgeons during the COVID-19 pandemic. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 198: 106193, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106193
 16. Li L., Xv Q, Yan J. COVID-19: the need for continuous medical education and training. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 23. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30125-9)
 17. Kaplan A., O'Neill D. COVID-19 and Healthcare's Productivity Shock. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery.* 2020. Available at: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0199> (accessed 14.04.22)
 18. Цели развития тысячелетия ООН. Режим доступа: <http://www.unrussia.ru/millennium-development-goals>
 19. Курочкин, В.Н. (2014) Организация, нормирование и оплата труда. – М. – Берлин: Директ-Медиа, 234 с.
 20. Кремлякова, Д.М. (2018) Факторы, влияющие на производительность труда. *Вестник современных исследований*, 11 (26), 234–237.
 21. Чекулдова, С.В., Сафронова, К.А., & Тенюкова, Е.С. (2016) Факторы и условия, влияющие на эффективность использования трудовых ресурсов и на изменение производительности труда. *Наука и образование транспорту*, 1, 162–165.
 22. Стрюков Р.А., Макаров С.А., Шибанова И.А., Куш О.В., Артамонова Г.В., Бацина Е.А. Внедрение системы менеджмента качества в медицинской организации. Опыт ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». *Менеджмент качества в медицине.* 2021; 4: 58-65 DOI: 10.35400/2658-5898-2021-4-58-65.
 23. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А., Кавешников В.С, Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;54(10):4-12. DOI :10.18565/cardio.2014.10.4-12.
 24. Teo K, Chow C K, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S, PURE Investigators-Writing Group The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries *Am Heart J.* 2009;158(1):1-7.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.04.019.
 25. Попович М. В., Концевая А. В., Зиновьева В. А., Глуховская С. В., Савчук А. Н., Муканеева Д. К., Анциферова А. А., Усова Е. В., Драпкина О. М. Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(6):3268. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3268.

26. Мулерова ТА, Газиев Т.Ф., Баздырев ЕД, Индукаева ЕВ, Цыганкова ДП, Агиенко АС, Нахратова ОВ, Артамонова ГВ. Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(4):402-410. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-07>.]
27. Мулерова ТА, Газиев Т.Ф., Баздырев ЕД, Индукаева ЕВ, Цыганкова ДП, Агиенко АС, Нахратова ОВ, Артамонова ГВ. Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(4):402-410. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-07>.
28. Lhachimi SK, Nusselder WJ, Smit HA, Baili P, Bennett K, Fernández E et al. Potential health gains and health losses in eleven EU countries attainable through feasible prevalences of the life-style related risk factors alcohol, BMI, and smoking: a quantitative health impact assessment. *BMC Public Health*. 2016;16:734. Published 2016 Aug 5. doi:10.1186/s12889-016-3299-z.
29. Hart CL, Davey Smith G, Gruer L, Watt GC. The combined effect of smoking tobacco and drinking alcohol on cause-specific mortality: a 30 year cohort study. *BMC Public Health*. 2010;10:789. doi:10.1186/1471-2458-10-789.
30. Luksiene D, Tamosiunas A, Virviciute D, Radisauskas R. The Prognostic Value of Combined Smoking and Alcohol Consumption Habits for the Estimation of Cause-Specific Mortality in Middle-Age and Elderly Population: Results from a Long-Term Cohort Study in Lithuania. *Biomed Res Int*. 2017;9:654314. doi:10.1155/2017/9654314
31. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RPF, Kobold ACM et al. Combined effects of smoking and alcohol on metabolic syndrome: the LifeLines cohort study [published correction appears in *PLoS One*. 2014;9(8):e105157. doi: 10.1371/journal.pone.0096406
32. Hart CL, Davey Smith G, Gruer L, Watt GC. The combined effect of smoking tobacco and drinking alcohol on cause-specific mortality: a 30 year cohort study. *BMC Public Health*. 2010;10:789. doi:10.1186/1471-2458-10-789
33. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
34. Brauer M., Casadei B., Harrington R.A., et al. Taking a stand against air pollution — the impact on cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 15. P. 1460–1463. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1025
35. Ramezankhani A, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. The association of priori and posteriori dietary patterns with the risk of incident hypertension: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Transl Med*. 2021;19(1):44. doi:10.1186/s12967-021-02704-w
36. Ramezankhani A, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. The association of priori and posteriori dietary patterns with the risk of incident hypertension: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Transl Med*. 2021;19(1):44. doi:10.1186/s12967-021-02704-w
37. Monge A, Lajous M, Ortiz-Panoso E, Rodríguez BL, Góngora JJ, López-Ridaura R. Western and Modern Mexican dietary patterns are directly associated with incident hypertension in Mexican women: a prospective follow-up study. *Nutr J*. 2018;17(1):21. doi: 10.1186/s12937-018-0332-3.
38. Kerimi A, Williamson G. The cardiovascular benefits of dark chocolate. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:11-15.
39. Jannasch F., Riordan F., Andersen L.F., Schulze M.B. Exploratory dietary patterns: a systematic review of methods applied in pan-European studies and of validation studies. *Br. J. Nutr*. 2018;120(6):601-611.

40. Roberts K., Cade J., Dawson J., Holdsworth M. Empirically derived dietary patterns in UK adults are associated with sociodemographic characteristics, lifestyle, and diet quality. *Nutrients*. 2018;10(2):E177
41. Ramezankhani A, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. The association of priori and posteriori dietary patterns with the risk of incident hypertension: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Transl Med*. 2021;19(1):44. doi:10.1186/s12967-021-02704-w
42. Jannasch F., Riordan F., Andersen L.F., Schulze M.B. Exploratory dietary patterns: a systematic review of methods applied in pan-European studies and of validation studies. *Br. J. Nutr.* 2018;120(6):601-611.
43. Roberts K., Cade J., Dawson J., Holdsworth M. Empirically derived dietary patterns in UK adults are associated with sociodemographic characteristics, lifestyle, and diet quality. *Nutrients*. 2018;10(2):E177
44. Monge A, Lajous M, Ortiz-Panozo E, Rodríguez BL, Góngora JJ, López-Ridaura R. Western and Modern Mexican dietary patterns are directly associated with incident hypertension in Mexican women: a prospective follow-up study. *Nutr J*. 2018;17(1):21. doi: 10.1186/s12937-018-0332-3.
45. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N 21. P. 2331–2378. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181dbee1
46. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
47. Brauer M., Casadei B., Harrington R.A., et al. Taking a stand against air pollution — the impact on cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 15. P. 1460–1463. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1025.
48. Song C., He J., Wu L., et al. Health burden attributable to ambient PM2.5 in China // *Environ Pollut*. 2017. Vol. 223. P. 575–586. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.060.
49. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 3. С. 2421. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2421.
50. Shah A.S., Lee K.K., McAllister D.A., et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. h1295. doi: 10.1136/bmj.h1295.
51. Wang M., Hou Z.H., Xu H., et al. Association of estimated long-term exposure to air pollution and traffic proximity with a marker for coronary atherosclerosis in a nationwide study in China // *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2, N 6. P. e196553. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6553.
52. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al., ESC Scientific Document Group // *European Heart Journal*. – 2020 - 41 V.2. - P.255–323 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
53. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1. / Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. // *Российский кардиологический журнал*. – 2017 – N.4. – С.105-113. DOI:10.15829/1560-4071-2017-4-105-113.
54. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. / D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. // *Ann Thorac*

Surg. – 2016 – V.101 – N.1 - P.24-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.032. Epub 2015 Nov 24.

55. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. / Balakrishnan R, Berger JS, Tully L, et al. // *Diabetes/metabolism research and reviews*. - 2015 – V.31. – N.6 - P.603-609. doi:10.1002/dmrr.2646.
56. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5 выпуск. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. // *Сахарный диабет*. – 2011 - N.14. - С.2-72.
57. Prediabetes and its Impact on Clinical Outcome After Coronary Intervention in a Broad Patient Population. / Kok MM, von Birgelen C, Sattar N et al. // *EuroIntervention*. - 2018 N.9. - pii: EIJ-D-17-01067. doi: 10.4244/EIJ-D-17-01067.
58. Каретникова В. Н., Хорлампенко А. А., Осокина А. В., Кочергина А. М., Поликутина О. М., Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Барбараш О. Л. Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5137. doi:10.15829/1560-4071-2022-5137.
59. Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18(5): 606-613 DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-08.
60. Каретникова В.Н., Хорлампенко А.А., Кочергина А.М., Осокина А.В., Груздева О.В., Голубовская Д.П. и др. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология*. 2022;62(12):с-ј doi 10.18087/cardio.2022.12.n1838
61. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода при проведении коронарного шунтирования/ К.Е. Кривошапова, О.Л. Барбараш, Е.А. и др. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2022. – Т. 64. – № 2. – С. 161-168. doi: 10.24022/0236-2791-2022-64-2-161-168
62. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза после прямой реваскуляризации миокарда/ К.Е. Кривошапова, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2022. – Т. 15. – № 5. – С. 462-469. doi: 10.17116/kardio202215051462.
63. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран / Е.А. Вегнер, К.Е. Кривошапова, О.Л. Барбараш // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. –2020. – Т. 9. – № 4. – С. 95-104. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104.
64. Brian McNichols, John R. Spratt, Jerin George, Scott Rizzi, Eddie W. Manning, Ki Park *Cardiol Ther*. . 2021 Jun; 10(1): 89–109. doi: 10.1007/s40119-021-00211-z.
65. Daniel J F M Thuijs, Margreet W A Bekker, David P Taggart, A Pieter Kappetein, Teresa M Kieser, Daniel Wendt, Gabriele Di Giammarco, Gregory D Trachiotis, John D Puskas, Stuart J Head. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Oct; 56(4): 654–663. doi: 10.1093/ejcts/ezz075.
66. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939–48.

67. [Mario Gaudino, Antonino Di Franco, John H Alexander, Faisal Bakaeen, Natalia Egorova, Paul Kurlansky, Andreas Boening, Joanna Chikwe, Michelle Demetres, Philip J Devereaux, Anno Diegeler, Arnaldo Dimagli, Marcus Flather, Irbaz Hameed, Andre Lamy, Jennifer S Lawton, Wilko Reents, N Bryce Robinson, Katia Audisio, Mohamed Rahouma, Patrick W Serruys, Hironori Hara, David P Taggart, Leonard N Girardi, Stephen E Fremes. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *Umberto Benedetto Eur Heart J.* 2022 Jan 1; 43(1): 18–28. doi: 10.1093/eurheartj/ehab504.
68. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021.294.
69. Tatsuro Inoue, Keisuke Maeda, Ayano Nagano, Akio Shimizu, Junko Ueshima, Kenta Murotani, Keisuke Sato, Kazuki Hotta, Shinichiro Morishita, Atsuhiko Tsubaki Nutrients. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: A Narrative Review. 2021 Feb; 13(2): 291. doi: 10.3390/nu13020291.
70. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
71. Okamura H., Ishikawa K., Kudo Y., Matsuoka A., Maruyama H., Emori H., Yamamura R., Hayakawa C., Tani S., Tsuchiya K., et al. Risk factors predicting osteosarcopenia in postmenopausal women with osteoporosis: A retrospective study. *PLoS ONE.* 2020;15:e0237454. doi: 10.1371/journal.pone.0237454.
72. Tatsuro Inoue, Keisuke Maeda, Shosuke Satake, Yasumoto Matsui, Hidenori Arai. Osteosarcopenia, the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, is associated with social frailty in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Sep 7 : 1–9. doi: 10.1007/s40520-021-01968-y.
73. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / Neumann, F.J. A. Ahlsson, F. Alfonso et al. // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40– P. 87–165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
74. CREDO–Kyoto PCI/CABG registry cohort–2 investigators. Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronary revascularization: An observation from the CREDO–Kyoto Registry Cohort–2 / Y. Morikami, M. Natsuaki, T. et al. // *Atherosclerosis* – 2013. Vol. 228 – P. 426–431. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.005.
75. Mid– and long–term prognosis of off– vs. on–pump coronary artery bypass graft in patients with multisite artery disease / L. Le Bivic, J. Magne, J. Blossier et al. // *Cardiovasc. Surg.* – 2019. Vol. 60. P. 388–395. doi:10.23736/S0021-9509.18.10697-5.
76. Age and Serum Adipocyte Fatty–Acid–Binding Protein Level Are Associated with Aortic Stiffness in Coronary Artery Bypass Graft Patients / N. Huang, J. Lin, J. Jhan et al. // *Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2022. Vol. 9. P. 105. doi:10.3390/jcdd9040105.
77. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women / J/ Janner, N. Godtfredsen, S. Ladelund et al // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013. Vol. 20. P. 1005–1012. doi:10.1177/2047487312449588.
78. Endothelial Dysfunction, Increased Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Prediction in Patients with Coronary Artery Disease: FMD–J (Flow–Mediated Dilation Japan) Study A / T. Maruhashi, J. Soga, N. Fujimura, N. Idei, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. Vol. 7. P. e008588. doi:10.1161/JAHA.118.008588.
79. Predictive value of the combination of brachial–ankle pulse wave velocity and ankle–brachial index for cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction / H.W Park, M.G. Kang, K. Kim et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2020. Vol. 31. P. 157–165.
80. Combination of pulse wave velocity with clinical factors as a promising tool to predict major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / B.W. Chen, Z.G.

- Wang, Q.Liu et al. // *J. Cardiol.* – 2015. Vol. 65. P. 318–323. doi:10.1016/j.jcc.2014.06.010.
81. Cardio–ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta–analysis of prospective and cross–sectional studies / K. Matsushita, N. Ding, E. Kim et al. // *J. Clin. Hypertens* – 2019. Vol. 21. P. 16–24. doi:10.1111/jch.13425.
 82. Седых, Д.Ю. Подходы к рациональному выбору продолжительности и компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском кровотечений/ Д.Ю. Седых, Р.М. Велиева, В.В. Кашталап// *PMЖ.* – 2020. – № 3. – С. 27-30.
 83. Седых, Д.Ю. Подходы к рациональному выбору продолжительности и компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском кровотечений/ Д.Ю. Седых, Р.М. Велиева, В.В. Кашталап// *PMЖ.* – 2020. – № 3. – С. 27-30.
 84. Седых, Д.Ю. Возможности шкалы PRECISE-DAPT в прогнозировании риска ишемических и геморрагических событий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (по данным регистрового исследования г. Кемерово)/ Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, Р.М. Велиева, О.Л. Барбараш// *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2019. – Т. 15. – № 6. – С. 806-812. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-806-812.
 85. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
 86. Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019; 2019;9(6):e023259. doi:10.1136/bmjopen-2018-023259.
 87. Kosaki R, Wakabayashi K, Sato S, et al. Onset time and prognostic value of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;35:100826. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100826
 88. Murgier M, Bertoletti L, Darmon M, et al. RIETE Investigators. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *Int J Cardiol.* 2019;291:121-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.083.
 89. Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д., Шмидт Е.А., Бернс С.А., Барбараш О.Л. и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S2):4422. doi:10.15829/1560-4071-2021-4422.
 90. Эрлих А.Д., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849
 91. Черепанова Н.А., Муллова И.С., Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А. и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(3):401-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11.
 92. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements.* 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.9.

93. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
94. Wang D, Fan G, Liu X, et al. Renal Insufficiency and Short-Term Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1025-34. doi:10.1055/s-0040-1712459.
95. Xing X, Liu J, Deng Y, et al. Impact of renal function on the prognosis of acute pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;1-8. doi:10.1080/17476348.2021.1862653.
96. Trimaille A, Marchandot B, Girardey M, et al. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2019;8(2):160. doi:10.3390/jcm8020160.
97. Филимонова В.В., Мензоров М.В., Большакова А.Ю. Острое повреждение почек у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021;2:36-45.
98. Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Дупляков Д.В. Частота и прогностическое значение острого повреждение почек при тромбозом лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(1S):4864. doi:10.15829/1560-4071-2022-4864
99. Збышевская Е.В., Гумерова В.Е., Эринчек В.П., Логунова Н.А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821.
100. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Обзор основных международных исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(5):558-566.
101. Барсуков, А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2012; 18(5):385-398.
102. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(3):393-406. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
103. Мулерова ТА, Морозова НИ, Цыганкова ДП, Индукаева ЕВ, Баздырев ЕД, Нахратова ОВ, Огарков МЮ. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. *Медицинский совет.* 2022;(17):145-152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-145-152>.

104. Мулерова ТА, Морозова НИ, Баздырев ЕД, Цыганкова ДП, Агиенко АС, Индукаева ЕВ, Нахратова ОВ. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(5):44-51. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(5\).44-51](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(5).44-51).
105. Морозова НИ, Мулерова ТА, Цыганкова ДП, Индукаева ЕВ, Баздырев ЕД, Нахратова ОВ, Огарков МЮ. Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(1):37-44. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-1-37-44>.
106. Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933
107. Гончарова И.А., Печерина Т.Б., Марков А.В. и др. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу. *Кардиология*. 2018;58(8):33-44. doi:10.18087/cardio.2018.8.10160
108. Pulliero A., Godschalk R., Andreassi M.G., Curfs D., Van Schooten F.J., Izzotti A. Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(3):293-312. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.007.
109. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;(1):92-101. doi: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101.
110. Binkovб V., Smerhovskэ Z., Strejc P., Boubelnk O., Stбvkvovб Z., Chvбtalovб I., Srбm R.J. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res*. 2002;501(1-2):115-128. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00019-2.
111. Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. *Mutat Res*. 2007;621(1-2):95-105. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.02.013.
112. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
113. Sinitsky M.Y., Kutikhin A.G., Tsepokina A.V., Shishkova D.K., Asanov M.A., Yuzhalin A.E., Minina V.I., Ponasenko A.V. Mitomycin C induced genotoxic stress in endothelial cells is associated with differential expression of proinflammatory cytokines. *Mutat Res*. 2020;858-860:503252. doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503252.
114. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1897-1904. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.029.
115. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

116. Муромцева Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ/ Г.А. Муромцева [и др.] Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11. [Muromtseva, G.A. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013 Results of the ESSE-RF study / G.A. Muromtseva [et al.] Cardiovascular therapy and prevention. - 2014. - V. 13, No. 6. - P. 4–11.] doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
117. Cai Q, Fengjuan C, Fang L, Xiaohui L, Qikai Q, Zhaoqin H. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China (3/13/2020). doi: 10.2139/ssrn.3556658.
118. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020 28;71(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
119. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
120. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831.
121. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830.
122. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB, Neubauer G, Breu J, Klibanski A. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3486-95. doi: 10.1210/jc.2003-032251.
123. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:354. doi: 10.3389/fendo.2020.00354.
124. Owecki M, Nikisch E, Miczke A, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans. *Horm Metab Res.* 2010;42(8):585-9. doi: 10.1055/s-0030-1253422.
125. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015; 64(1):24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
126. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(11):643-51. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002.
127. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(2):163-9. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.2.163.
128. Lu SC, Akanji AO. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020 Nov;18(9):399-405. doi: 10.1089/met.2020.0065.
129. Haluzík M, Fiedler J, Nedvídková J, Ceska R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition.* 2000;16(6):429-33. doi: 10.1016/s0899-9007(00)00288-4.
130. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, Bloom S, Stevenson JC. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(6):928-33. doi: 10.1161/01.atv.18.6.928.

131. Makris TK, Hatzizacharias AN, Krespi PG, Chronakis EV, Vythoulkas JS, Maria K, Tsoukala CG, Votteas VV. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2003 Jun;89(2-3):287-93. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00480-1.
132. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008;117:3238–3249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645.
133. Kang KW, Ok M, Lee SK. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr.* 2020;29(4):248-259. doi: 10.7570/jomes20120.
134. Tsai JP, Wang JH, Chen ML, Yang CF, Chen YC, Hsu BG. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 May 5;16:80. doi: 10.1186/s12872-016-0268-5.
135. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J.* 1999;13(10):1231-8.
136. Matafome P. Epicardial adipose tissue (dys)function: A new player in heart disease? *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020;39(11):635-637. doi: 10.1016/j.repc.2020.10.001.
137. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3425-3442. doi: 10.1111/bph.13650.
138. Zhang T, Yang P, Li T, Gao J, Zhang Y. Leptin Expression in Human Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Local Coronary Atherosclerosis. *Med Sci Monit.* 2019;25:9913-9922. doi: 10.12659/MSM.918390.
139. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2019;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.
140. Peng J, Yin L, Wang X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Horm Behav.* 2021;133:105006. doi: 10.1016/j.yhbeh.2021.105006.
141. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep.* 2016;5(4):397-404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x.
142. Nepomuceno R, Vallerini BF, da Silva RL, Corbi SCT, Bastos AS, Dos Santos RA, Takahashi CS, Orrico SRP, Scarel-Caminaga RM. Systemic expression of genes related to inflammation and lipid metabolism in patients with dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2715-2722. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.003.
143. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3102737. doi:10.1155/2017/3102737
144. 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.
145. Хорев Н.Г., Ермолин П.А., Соколов А.В., Косоухов А.П., Дуда А.И., Конькова В.О. и др. Хирургическое лечение больных с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий. *Бюллетень медицинской науки.* 2018;9(1):61–67.
146. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Барбараш Л.С. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):37–44. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-37-44
147. Дарвиш Н.А., Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Шогенов М.А. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим

- поражением каротидного и коронарного бассейнов. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;61(6):500–505. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-500-505.
148. Данилович А.И., Тарасов Р.С. 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.
149. Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):324–329. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329.
150. Соколова Н.Ю., Голухова Е.З. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца: стратификация периоперационных и отдаленных рисков. Креативная кардиология. 2016;10(1):25–36. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.01.03.
151. Кузьмина О.К., Рутковская Н.В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. Сибирское медицинское обозрение. 2017;2(104):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-5-14.
152. Kim N.K., Park Su-Jin, Choi J.Yo. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect: Does Age Matter? Korean Circ J. 2011;41(11):633–638.
153. Шушпанников П.А., Тарасов Р.С. Транскатетерная коррекция дефектов межпредсердной перегородки у детей: фокус на ремоделирование сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(1):82-91. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91.
154. De Meester P., Van De Bruaene A., Herijgers P., Voigt J-U., Vanhees L., Budts W. Increased pulmonary artery pressures during exercise are related to persistent tricuspid regurgitation after septal defect closure. Acta Cardiol. 2013;68(4):365–372. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.017
155. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2014; 342 с.
156. Шушпанников П.А., Халивопуло И.К., Шабаев И.Ф., Сизова И.Н., Тарасов Р.С. Миниинвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 152-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11- 3-152-161.
157. Bonatti J, Wallner S, Crailsheim I, Grabenwöger M, Winkler B. Minimally invasive and robotic coronary artery bypass grafting-a 25-year review. J Thorac Dis. 2021 Mar;13(3):1922-1944. doi: 10.21037/jtd-20-1535
158. Gomes WJ, Gomes EN, Bertini A Jr, Reis PH, Hossne NA Jr. The Anaortic Technique with Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting - Filling the Gap in Coronary Artery Bypass Surgery. Braz J Cardiovasc Surg. 2021 Jun 1;36(3):397-405. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0451
159. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh RF. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. Ann Thorac Surg. 2012 Aug;94(2):475-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.035
160. Фролов А.В. Морфофункциональная система «конduit-артерия». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 112-122. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122

161. Фролов А.В., Нишонов А.Б., Загородников Н.И., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Отдаленные результаты бимаммарного коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т.12, № 2. – С. 110-115
162. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gaudino M, Zamvar V, Bochenek A, Buxton B, Choong C, Clark S, Deja M, Desai J, Hasan R, Jasinski M, O'Keefe P, Moraes F, Pepper J, Seevanayagam S, Sudarshan C, Trivedi U, Wos S, Puskas J, Flather M; Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med.* 2019 Jan 31;380(5):437-446. doi: 10.1056/NEJMoa1808783
163. Al Smady MN, Zaki MN, Alataywi E, Jegaden O. Impact of Bilateral versus Single Internal Thoracic Artery Grafting on the Long-Term Survival in Adults: A Systematic Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2021 Aug 25;17:509-518. doi: 10.2147/VHRM.S320848
164. Bayer N, Hart WM, Arulampalam T, Hamilton C, Schmoeckel M. Is the Use of BIMA in CABG Sub-Optimal? A Review of the Current Clinical and Economic Evidence Including Innovative Approaches to the Management of Mediastinitis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Oct 21;26(5):229-239. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00310
165. Кузнецов Д. В., Геворгян А. А., Новокшенов В. В., Михайлов К. М., Крюков А. В., Хохлунов С. М. Коронарное шунтирование с использованием двух внутренних грудных артерий. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019;178(3):10–15. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-10-15
166. Sef D, Raja SG. Bilateral internal thoracic artery use in coronary artery bypass grafting in the post-ART era - Perspective. *Int J Surg.* 2021 Feb;86:1-4. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.12.007. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33388437
167. Ngu JMC, Ruel M, Sun LY. Left ventricular function recovery after revascularization: comparative effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol.* 2018 Nov;33(6):633-637. doi: 10.1097/HCO.0000000000000566
168. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (3): 94-102. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194 [Krichevsky L.A., Rybakov V. Yu., Dvoryadkin A.A., Protsenko D.N. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. *Anesthesiology and resuscitation.* 2021; (3): 94-102. [in Rus]
169. Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, et al. STS Adult Cardiac Surgery Database: 2021 Update on Outcomes, Quality, and Research. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(6):1770-1780. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.03.043
170. Иванова Л.Н., Болтенкова В.И., Иванова Е.В., Евсеев Е.П. Факторы риска посткардиотомного синдрома после коррекции пороков сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(4):308-313. Doi: 10.17116/kardio202114041308 [Ivanova L.N., Boltenkova V.I., Ivanova E.V., Evseev E.P. Risk factors for postcardiotomy syndrome after heart disease correction. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2021;14(4):308-313. [in Rus]
171. Del Rio JM, Jake Abernathy J 3rd, Taylor MA, et al. The Adult Cardiac Anesthesiology Section of STS Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Quality and Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(1):22-34. doi:10.1053/j.jvca.2020.08.005

172. Jawitz OK, Gulack BC, Brennan JM, et al. Association of postoperative complications and outcomes following coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2020;222:220-228. doi:10.1016/j.ahj.2020.02.002
173. Holm M, Biancari F, Khodabandeh S, et al. Bleeding in Patients Treated With Ticagrelor or Clopidogrel Before Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):1690-1698. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.01.086
174. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291-308. doi:10.1053/j.jvca.2016.05.029
175. Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Григорьев Е.В. Иммуносупрессорный профиль пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:74–87. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-74-87 [Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Ivkin A.A., Kornelyuk R.A., Grigoriev E.V. Immunosuppressive profile of patients operated on for acquired heart defects under cardiopulmonary bypass. *Annals of Critical Care. A.I. Saltanov.* 2020;3:74–87. [in Rus]
176. Perron MP, Boissonneault V, Gobeil LA, Ouellet DL, Provost P. Regulatory RNAs: future perspectives in diagnosis, prognosis, and individualized therapy. *Methods Mol Biol.* 2007;361:311-326. doi:10.1385/1-59745-208-4:311
177. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805-820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022
178. Zhou J, Chaudhry H, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology. *Cytokine.* 2015;71(1):89-100. doi:10.1016/j.cyto.2014.09.003
179. Han Y, Dai QC, Shen HL, Zhang XW. Diagnostic value of elevated serum miRNA-143 levels in sepsis. *J Int Med Res.* 2016;44(4):875-881. doi:10.1177/0300060516645003
180. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1225-1233. doi:10.1097/01.CCM.0000208356.05575.16
181. Song X, Wang CT, Geng XH. MicroRNA-29a promotes apoptosis of monocytes by targeting STAT3 during sepsis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):13746-13753. Published 2015 Oct 29. doi:10.4238/2015.October.28.37
182. Gaede L, Liebetau C, Blumenstein J, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):760-766. doi:10.1093/ndt/gfw007
183. Błażejowska E, Urbanowicz T, Gąsecka A, et al. Diagnostic and Prognostic Value of miRNAs after Coronary Artery Bypass Grafting: A Review. *Biology (Basel).* 2021;10(12):1350. Published 2021 Dec 19. doi:10.3390/biology10121350
184. Sun B, Guo S. miR-486-5p Serves as a Diagnostic Biomarker for Sepsis and Its Predictive Value for Clinical Outcomes. *J Inflamm Res.* 2021;14:3687-3695. Published 2021 Jul 30. doi:10.2147/JIR.S323433
185. Qin Y, Wang G, Peng Z. MicroRNA-191-5p diminished sepsis-induced acute kidney injury through targeting oxidative stress responsive 1 in rat models. *Biosci Rep.* 2019;39(8):BSR20190548. Published 2019 Aug 13. doi:10.1042/BSR20190548
186. Ren FJ, Yao Y, Cai XY, Fang GY. Emerging Role of MiR-192-5p in Human Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12:614068. Published 2021 Feb 23. doi:10.3389/fphar.2021.614068
187. Zhongyuan S., Qi Z., Xiaodai C., Jian Y., Baoyuan Z., Guowei S. Differential expression of miRNA and its role in sepsis Pediatrics May 2018, 142 (1 MeetingAbstract) 563; DOI: 10.1542/peds.142.1_MeetingAbstract.563

188. Li H, Yang T, Fei Z. miR-26a-5p alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting the connective tissue growth factor. *Mol Med Rep.* 2021;23(1):5. doi:10.3892/mmr.2020.11643
189. Caserta S, Kern F, Cohen J, Drage S, Newbury SF, Llewelyn MJ. Circulating Plasma microRNAs can differentiate Human Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Sci Rep.* 2016;6:28006. Published 2016 Jun 20. doi:10.1038/srep28006
190. Ge QM, Huang CM, Zhu XY, Bian F, Pan SM. Differentially expressed miRNAs in sepsis-induced acute kidney injury target oxidative stress and mitochondrial dysfunction pathways. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173292. Published 2017 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0173292
191. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю., Григорьев Е.В. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(4):71-76. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-71-76 [Ponassenko A.V., Khutornaya M.V., Golovkin A.S., Savostyanova Yu.Yu., Grigoriev E.V. The contribution of pro-inflammatory cytokines to the formation of a systemic inflammatory response after heart valve replacement surgery. Complex problems of cardiovascular diseases. 2013;(4):71-76. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-71-76> [in Rus]
192. Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. *PLoS One.* 2009;4(10):e7405. Published 2009 Oct 12. doi:10.1371/journal.pone.0007405
193. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008;42(2):145-151. doi:10.1016/j.cyto.2008.01.006
194. Kawagoe T, Sato S, Matsushita K, et al. Sequential control of Toll-like receptor-dependent responses by IRAK1 and IRAK2. *Nat Immunol.* 2008;9(6):684-691. doi:10.1038/ni.1606
195. Sun B, Guo S. miR-486-5p Serves as a Diagnostic Biomarker for Sepsis and Its Predictive Value for Clinical Outcomes. *J Inflamm Res.* 2021;14:3687-3695. Published 2021 Jul 30. doi:10.2147/JIR.S323433
196. Qin Y, Wang G, Peng Z. MicroRNA-191-5p diminished sepsis-induced acute kidney injury through targeting oxidative stress responsive 1 in rat models. *Biosci Rep.* 2019;39(8):BSR20190548. Published 2019 Aug 13. doi:10.1042/BSR20190548
197. Gao M, Wang X, Zhang X, et al. Attenuation of Cardiac Dysfunction in Polymicrobial Sepsis by MicroRNA-146a Is Mediated via Targeting of IRAK1 and TRAF6 Expression. *J Immunol.* 2015;195(2):672-682. doi:10.4049/jimmunol.1403155
198. Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. Анестезиология и реаниматология. 2018;(6):15-21. doi: 10.17116/anaesthesiology201806115 [Radivilko A.S., Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P. Prediction and early diagnosis of multiple organ failure. Anesthesiology and resuscitation. 2018;(6):15-21. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806115> [in Rus]
199. Staveski S.L., Pickler R.H., Khoury P.R., et al. Prevalence of ICU Delirium in Postoperative Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;1;22(1):68-78. doi: 10.1097/PCC.0000000000002591.
200. Patel A.K., Biagas K.V., Clarke E.C., et al. Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 ;18(2):165-171. doi: 10.1097/PCC.0000000000001032.
201. Alvarez R.V., Palmer C., Czaja A.S., et al. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2018;195:206-212. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.064.

202. Chomat M.R., Said A.S., Mann J.L., et al. Changes in Sedation Practices in Association with Delirium Screening in Infants After Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(6):1334-1340. doi: 10.1007/s00246-021-02616-y.
203. Goldberg T.E., Chen C., Wang Y., et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;1;77(11):1373-1381. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2273.
204. Gunn J.K., Beca J., Hunt R.W., et al. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child.* 2016;101(11):1010-1016. doi:10.1136/archdischild-2015-309449
205. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia.* 2015;25(1):65-72. doi:10.1111/pan.12548
206. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiology Clinics.* 2016;34(3):439-451. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.001
207. Dahmani S., Stany I., Brasher C., et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *British Journal of Anaesthesia.* 2010;104:216-223. doi:10.1093/bja/aep376
208. Hogue C.W. Jr, Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia.* 2006;103(1):21-37. doi:10.1213/01.ane.0000220035.82989.79
209. Hori D., Brown C., Ono M., et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *British Journal of Anaesthesia.* 2014;113(6):1009-1017. doi:10.1093/bja/aeu319
210. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;66(2):65-70. doi:10.1007/s11748-017-0870-1
211. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., et al. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomyotomy suction. *Perfusion.* 2018;33(7):538-545. doi:10.1177/0267659118766157
212. Myers G.J., Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *Journal of ExtraCorporeal Technology.* 2017;49(3):174-181
213. Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Komleva Y.K., et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Nature Reviews Neuroscience.* 2017;28(4):397-415. doi:10.1515/revneuro-2016-0071
214. Cerejeira J., Firmino H., Vazserra A., et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica.* 2010;119:737-754. doi:10.1007/s00401-010-0674-1
215. Baker R.A., Nikolic A., Onorati F., et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a tool to better clinical practice. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2020;57(2):207-209. doi:10.1093/ejcts/ezz358
216. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg.* 2013 ;205(4):457-65. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.042.
217. Патент № 2773741 Российская Федерация, МПК А61М 1/36(2006.01). Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови: № 2021109617: заявлено 06.04.2021: опубл. 08.06.2022 / Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., – Бюл. № 16. – 8 с. [Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Borisenko D.V., Ivkin A.A., Kornelyuk R.A. The method of vacuum ultrafiltration of the perfusate of the extracorporeal circuit in children with blood reinfusion. Russian Federation. RU 2 773 741 C1. (In Russ.)]
218. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network.* 2001; 20(5):21-8. doi:110.1891/0730-0832.20.5.21. PMID: 12144219.

219. Smok B., Domagalski K., Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm.* 2020 22; 2020:8201585. doi:10.1155/2020/8201585
220. Rothoerl R.D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochirurgica.* 2001;142(2):199-203. doi:10.1007/s007010050024
221. Beer C., Blacker D., Bynevelt M., et al. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *Journal of Neuroinflammation.* 2010;7:71. doi:10.1186/1742-2094-7-71
222. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2019;70(2):10.26402/jpp.2019.2.04. doi:10.26402/jpp.2019.2.04
223. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica /. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 379 с. [Trukhacheva N.V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. (Mathematical statistics in medical and biological studies using Statistica software). Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013, 379 p. (In Russ.)]
224. Yuan SM. S100 and S100β: biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(4):630-41. doi: 10.5935/1678-9741.20140084.
225. Rabinowicz A.L., Correale J., Boutros R.B., et al. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia.* 1996;37(2):122-125. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00002.x
226. Pekny M., Wilhelmsson U., Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neuroscience Letters.* 2014;565:30-38. doi:10.1016/j.neulet.2013.12.071
227. Wiberg S., Holmgaard F., Zetterberg H., et al. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(1):125-132. doi:10.1053/j.jvca.2021.05.016.
228. Barbu M., Jónsson K., Zetterberg H., et al. Serum biomarkers of brain injury after uncomplicated cardiac surgery: Secondary analysis from a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022 Apr;66(4):447-453. doi:10.1111/aas.14033.
229. DiMeglio M., Furey W., Hajj J., et al. Observational study of long-term persistent elevation of neurodegeneration markers after cardiac surgery. *Sci Rep.* 2019; 9;9(1):7177. doi: 10.1038/s41598-019-42351-2. PMID: 31073130; PMCID: PMC6509119.
230. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family. *Adv Exp Med Biol.* 2016;941:21-29. doi:10.1007/978-94-024-0921-5_2.
231. Kertai M.D., Ji Y., Li Y.J., et al; PEGASUS Investigative Team. Interleukin-1β gene variants are associated with QTc interval prolongation following cardiac surgery: a prospective observational study. *Can J Anaesth.* 2016 Apr;63(4):397-410. doi: 10.1007/s12630-015-0576-8.
232. Ai A.L., Hall D., Bolling S.F. Interleukin-6 and hospital length of stay after open-heart surgery. *Biol Psychiatry Psychopharmacol* 2012; 14: 79-82.
233. Gu J., Hu J., Zhang H.W., et al. Time-dependent changes of plasma inflammatory biomarkers in type A aortic dissection patients without optimal medical management. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 3. doi:10.1186/s13019-014-0199-0
234. Yuan S.M. Interleukin-6 and cardiac operations. *Eur Cytokine Netw.* 2018 Mar 1;29(1):1-15. doi: 10.1684/ecn.2018.0406. PMID: 29748154.

235. Allen M.L., Hoschitzky J.A., Peters M.J., et al. Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2658-65. doi:10.1097/01.CCM.0000240243.28129.36
236. Kawamura T., Wakusawa R., Inada K. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1997;44(1):38-42. doi:10.1007/BF03014322.
237. Gorjipour F., Totonchi Z., Gholampour Dehaki M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α , renal function biochemical parameters and clinical outcomes in pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion.* 2019;34(8):651-659. doi:10.1177/0267659119842470
238. de Fontnouvelle A., Greenberg J.H., Thiessen-Philbrook H.R., et al. TRIBE-AKI Consortium. Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor Predict Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(6):2072-2079. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.04.038.
239. Delaney M., Stark P.C., Suh M., et al. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia.* 2017;124(6):1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926
240. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;18(2):62-68. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68> [Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Tsepokina A.V., Shukevich D.L. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii (Messenger of Anesthesiology and Resuscitation)*, 2021;18(2):62-68. (In Russ.)] doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68
241. Naguib A.N., Winch P.D., Tobias J.D., et al. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia Journal.* 2015; 25(5):477-86. doi:10.1111/pan.12604
242. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Массивная кровопотеря в педиатрической практике. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(1): 70–86. doi:10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86 [Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Massive blood loss in pediatric practice. *Gematologiya i transfuziologiya (Russian Journal of Hematology and Transfusiology)*. 2020; 65(1): 70–86 (in Russian). doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86]
243. Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Борисенко Д.В., Нохрин А.В., Шукевич Д.Л. Искусственное кровообращение без компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 кг. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;20(2):62-67. [Dmitry V. Borisenko, Artem A. Ivkin, Dmitry L. Shukevich, et al. The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children. *Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology)*. 2022; 18 (3): 30–37. (In Russ. and Engl.)] doi:10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
244. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honore PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine.* 2015; 41:1411–1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
245. Douvris A, Zeid K, Hiremath S, Bagshaw SM, Wald R, Beaubien-Souligny W, Kong J, Ronco C, Clark EG. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal

- replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2019; 45(10):1333-1346. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05707-w>
246. Sharma S, Waikar SS. Intradialytic hypotension in acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis*. 2017; 30(6):553-558. <https://doi.org/10.1111/sdi.12630>
247. Douvris A, Malhi G, Hiremath S, McIntyre L, Silver SA, Bagshaw SM, Wald R, Ronco C, Sikora L, Weber C, Clark EG. Interventions to prevent hemodynamic instability during renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2018; 22:41. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1965-5>
248. Patel S, Raimann JG, Kotanko P. The impact of dialysis modality and membrane characteristics on intradialytic hypotension. *Seminars in Dialysis*. 2017; 30:518–531. <https://doi.org/10.1111/sdi.12636>
249. Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(2):357-369. <https://doi.org/10.2215/CJN.05260516>
250. Furuta M, Kuragano T, Kida A, Kitamura R, Nanami M, Otaki Y, Nonoguchi H, Matsumoto A, Nakanishi T. A crossover study of the acrylonitrile-co-methallyl sulfonate and polysulfone membranes for elderly hemodialysis patients: the effect on hemodynamic, nutritional, and inflammatory conditions. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*. 2011; 57:293-299 <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31821796f1>
251. 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/10.17116/anaesthesiology201904120>
252. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019; 4:20-30. (In Russ.). <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
253. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012; 120(4):c179-84. <https://doi.org/10.1159/000339789>
254. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA — Journal of the American Medical Association*. 2008;299(7):793-805. <https://doi.org/10.1001/jama.299.7.793>.
255. Острое почечное повреждение / М. Б. Ярустовский, С. И. Рей, М. Е. Ильинский // Интенсивная терапия : Национальное руководство. В 2-х томах. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2020. – С. 152-174.
256. Flythe JE., Xue H., Lynch KE., Curhan GC., Brunelli, SM. (2015). Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 26(3), 724–734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014020222>
257. Pajewski R, Gipson P, Heung M. Predictors of post-hospitalization recovery of renal function among patients with acute kidney injury requiring dialysis. *Hemodialysis*

- international. International Symposium on Home Hemodialysis*. 2018; 22(1), 66–73. <https://doi.org/10.1111/hdi.12545>
258. Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP, Ie EH, van den Meiracker AH, Poldermans D, Weimar W, Zietse R. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clinical nephrology*. 2005;63(4):276-83. <https://doi.org/10.5414/cnp63276>.
259. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, Konner K, Martin-Malo A, Pedrini L, Tattersall J, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22 Suppl 2:ii22-44. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm019>.
260. Takemoto Y, Naganuma T, Yoshimura R. Biocompatibility of the dialysis membrane. *Contributions to nephrology*. 2011; 168:139-145. <https://doi.org/10.1159/000321753>.
261. Nusslag C, Weigand MA, Zeier M, Morath C, Brenner T. Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7):1387. <https://doi.org/10.3390/ijms18071387>.
262. Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney international*. 2002;62(5):1819-23. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00608.x>.
263. Doi, K., Nishida, O., Shigematsu, T., Sadahiro, T., Itami, N., Iseki, K., Yuzawa, Y., Okada, H., Koya, D., Kiyomoto, H., Shibagaki, Y., Matsuda, K., Kato, A., Hayashi, T., Ogawa, T., Tsukamoto, T., Noiri, E., Negi, S., Kamei, K., Kitayama, H., Japanese Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2016 Committee (2018). The Japanese Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2016. *Journal of intensive care*, 6, 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0308-6>
264. Бабаев М.А., Еременко А.А., Винницкий Л.И., Бунятян К.А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2010;6(3):76. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>
265. Babayev MA., Yeremenko AA., Vinnitsky LI., Bunyatyan KA. Causes of Multiple Organ Dysfunction During Cardiosurgical Operations under Extracorporeal Circulation. *General Reanimatology*. 2010;6(3):76. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>
266. Коберская Н.Н., Яхно Н.Н., Гридин В.Н., Смирнов Д.С. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):13-17. [Koberskaya N.N., Yakhno N.N., Gridin V.N., Smirnov D.S. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):13-17. (In Russ.)] DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-13-17
267. Liu-Ambrose T, Dao E, Crockett RA, Barha CK, Falek RS, Best JR, Hsiung GR, Field TS, Madden KM, Alkeridy WA, Boa Sorte Silva NC, Davis JC, Ten Brinke LF, Doherty S, Tam RC. Reshaping the path of vascular cognitive impairment with resistance

- training: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):217. DOI: 10.1186/s13063-021-05156-1
268. Bangen K.J., Nation D.A., Clark L.R., Harmell A.L., Wierenga C.E., Dev S.I., Delano-Wood L., Zlatař Z.Z., Salmon D.P., Liu T.T., Bondi M.W. Interactive effects of vascular risk burden and advanced age on cerebral blood flow. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:159. DOI:10.3389/fnagi.2014.00159
269. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(2):12-20. [Tarasova I.V., Volf N.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiac surgical patients with postoperative cognitive dysfunction. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):12-20. (In Russ.)] DOI:10.18699/SSMJ20210202.
270. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016; 374(16):1511-20. DOI: 10.1056/NEJMoal60200
271. Yao L, Aoyama S, Ouchi A, Yamamoto Y, Sora I. Retention and impairment of neurocognitive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with a comprehensive neuropsychological test. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022. DOI: 10.1002/npr2.12243.
272. Greaves D. et al., 2019 6Psaltis 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.
273. Hoshi H, Hirata Y, Kobayashi M, Sakamoto Y, Fukasawa K, Ichikawa S, Poza J, Rodríguez-González V, Gómez C, Shigihara Y. Distinctive effects of executive dysfunction and loss of learning/memory abilities on resting-state brain activity. *Sci Rep*. 2022;12(1):3459. DOI:10.1038/s41598-022-07202-7.
274. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015; 370612. DOI: 10.1155/2015/370612.
275. Theofilidis A, Karakasi MV, Kevrekidis DP, Pavlidis P, Sofologi M, Trypsiannis G, Nimatoudis J. Gender Differences in Short-term Memory Related to Music Genres. *Neuroscience*. 2020; 448:266-271. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.08.035; Spets DS, Slotnick SD. Are there sex differences in brain activity during long-term memory? A systematic review and fMRI activation likelihood estimation meta-analysis. *Cogn Neurosci*. 2021; 12(3-4):163-173. DOI: 10.1080/17588928.2020.1806810.
276. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Клиническая нейропсихология: Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во Юрайт; 2019. 165 с. (Специалист). ISBN 978-5-534-06101-7. [Korsakova N.K., Moskovichjute L.I. *Klinicheskaja nejropsihologija*:

Uchebnoe posobie. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Izdatel'stvo Jurajt; 2019. 165 s. (Specialist). ISBN 978-5-534-06101-7. (In Russ.)]

277. Злобина Ю.В., Епанешникова Н.В., Зиновьева Н.П. Эффективность когнитивных тренировок у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в остром периоде: пилотное исследование. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2018;11(3): 64-73. [Zlobina Yu.V., Epaneshnikova N.V., Zinovieva N.P. Efficiency of cognitive trainings in patients with acute brain circulation in the acute period: pilot study. Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology. 2018;11(3): 64-73. (In Russ.)] DOI: 10.14529/psy180308.
278. Епанешникова Н.В., Кабатаев М.В. Новые организационные и аппаратно-программные технологии нейрореабилитационной интервенции и оценки реабилитационного потенциала. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2017; 10(3): 81–90. [Epaneshnikova N.V., Kabataev M.V. New organizational and hardware-software technologies of neurorehabilitation intervention and evaluation of rehabilitation potential. Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology. 2017; 10(3): 81–90. (in Russ.)] DOI: 10.14529/psy170308.
279. Hassandra M, Galanis E, Hatzigeorgiadis A, Goudas M, Mouzakidis C, Karathanasi EM, Petridou N, Tsolaki M, Zikas P, Evangelou G, Papagiannakis G, Bellis G, Kokkotis C, Panagiotopoulos SR, Giakas G, Theodorakis Y. A virtual reality app for physical and cognitive training of older people with mild cognitive impairment: mixed methods feasibility study. JMIR Serious Games. 2021;9(1):e24170. DOI: 10.2196/24170
280. De Luca R., Maggio M.G., Maresca G., Latella D., Cannavo A., Sciarrone F., Lo Voi E., Accorinti M., Bramanti P., Calabrò R.S. Improving cognitive function after traumatic brain injury: A clinical trial on the potential use of the semi-immersive virtual reality. Behav. Neurol. 2019; 2019:9268179. DOI: 10.1155/2019/9268179
281. Salminen T, Kühn S, Frensch PA, Schubert T. Transfer after dual n-back training depends on striatal activation change. J Neurosci. 2016;36(39):10198-10213. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2305-15.2016
282. Heinzl S, Rimpel J, Stelzel C, Rapp MA. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study. Front Hum Neurosci. 2017;11:85. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00085
283. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных дисциркуляторной энцефалопатией. Асимметрия. 2018;12(2):64-73. [Fokin VF, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda O.V., Tanashjan M.M. Asymmetric influence of age on the cognitive functions of men and women with discirculatory encephalopathy. Asymmetry. 2018;12(2):64-73. (In Russ.)] DOI:10.18454/ASY.2018.2.14184
284. Табеева Г. Р. Нейрокогнитивное старение и когнитивные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(6):160-167. [Tabeeva G R. Neurocognitive aging and cognitive disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(6):160-167. (In Russ.)] DOI:10.17116/jnevro2019119061160
285. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Разумникова О.М. Пластичность функциональных систем мозга как компенсаторный ресурс при нормальном и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом. Атеросклероз.

- 2020;16(1):59-67. [Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Razumnikova O.M. Plasticity of brain functional systems as a compensator resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis. *Atherosclerоз*. 2020;16(1):59-67. (In Russ.)] DOI:10.15372/ATER20200108
286. Anatórk M, Kaufmann T, Cole JH, Suri S, Griffanti L, Zsoldos E, Filippini N, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Westlye LT, Ebmeier KP, de Lange AG. Prediction of brain age and cognitive age: Quantifying brain and cognitive maintenance in aging. *Hum Brain Mapp*. 2021;42(6):1626-1640. DOI:10.1002/hbm.25316
287. Горина Н.А., Григорьева М.М., Суглобова Е.Р., Хорошев А.Д., Ларченко Т.С., Муратханова Г.А. Основные причины развития когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020; 24(1):23-28. [Gorina NA, Grigoreva MM, Suglobova ER, Horoshev A.D., Larchenko T.S., Murathanova G.A. The main causes of cognitive impairment. *Russian Family Doctor*. 2020;24(1):23-28. (In Russ.)] DOI:10.17816/RFD19013
288. Basak C, Qin S, O'Connell MA. Differential effects of cognitive training modules in healthy aging and mild cognitive impairment: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Aging*. 2020;35(2):220-249. DOI: 10.1037/pag0000442.
289. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):73-78. [Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Barbarash O.L. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015; (4):73-78. (In Russ.)] DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-73-78
290. Барбараш О.Л., Петрова М.М., Чумакова Г.А., Давидович И.М., Трубникова О.А., Куприянова Т.В., Еремина О.В., Прокопенко С.В., Каскаева Д.С., Деменко Т.Н. Когнитивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Новосибирск: Наука, 2020. 232 с. [Barbarash O.L., Petrova M.M., Chumakova G.A., Davidovich I.M., Trubnikova O.A., Kuprijanova T.V., Eremina O.V., Prokopenko S.V., Kaskaeva D.S., Demenko T.N. *Kognitivnye rasstrojstva pri serdechno-sosudistyh zabolovanijah*. Novosibirsk: Nauka, 2020. 232 s. (In Russ.)]
291. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med*. 2014;11(11):e1001756. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001756
292. Shawn Green C, Bavelier D, Kramer AF, Vinogradov S, Ansorge U, Ball KK, Witt CM. Improving methodological standards in behavioral interventions for cognitive enhancement. *Journal of Cognitive Enhancement*. 2019;3: 2-29. DOI: 10.1007/s41465-018-0115-y
293. 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. [Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Barbarash O.L. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering 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

294. Klimova B. Computer-based cognitive training in aging. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:313. DOI:10.3389/fnagi.2016.00313
295. Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, Berr C, Tzourio C, Empana JP. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia. *JAMA.* 2018;320(7):657-664. DOI: 10.1001/jama.2018.11499
296. Hsu CL, Best JR, Wang S, Voss MW, Hsiung RGY, Munkacsy M, Cheung W, Handy TC, Liu-Ambrose T. The impact of aerobic exercise on fronto-parietal network connectivity and its relation to mobility: an exploratory analysis of a 6-month randomized controlled trial. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:344. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00344
297. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3S):4-17. [Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):4-17. (In Russ.)] DOI:10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
298. Catchlove SJ, Macpherson H, Hughes ME, Chen Y, Parrish TB, Pipingas A. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197055. DOI: 10.1371/journal.pone.0197055
299. Cleveland ML. Preserving cognition, preventing dementia. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(4):585-599. DOI:10.1016/j.cger.2020.06.003
300. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3S):61-67. [Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019; 11(3S):61-67. (In Russ.)] DOI:10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
301. Lehtisalo J, Rusanen M, Solomon A, Antikainen R, Laatikainen T, Peltonen M, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M, Ngandu T. Effect of a multi-domain lifestyle intervention on cardiovascular risk in older people: the FINGER trial. *Eur Heart J.* 2022; ehab922. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab922
302. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoevenaar-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10046):797-805. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3
303. Sindi S, Thunborg C, Rosenberg A, Andersen P, Andrieu S, Broersen LM, Coley N, Couderc C, Duval CZ, Faxen-Irving G, Hagman G, Hallikainen M, Håkansson K, Lehtisalo J, Levak N, Mangialasche F, Pantel J, Kekkonen E, Rydström A, Stigsdotter-Neely A, Wimo A, Ngandu T, Soininen H, Hartmann T, Solomon A, Kivipelto M. Multimodal Preventive Trial for Alzheimer's Disease: MIND-ADmini Pilot Trial Study Design and Progress. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(1):30-39. DOI: 10.14283/jpad.2022.4
304. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol.* 2020 Feb;130:110791. DOI:10.1016/j.exger.2019.110791

305. Tang VL, Jing B, Boscardin J, Ngo S, Silvestrini M, Finlayson E, Covinsky KE. Association of functional, cognitive, and psychological measures with 1-year mortality in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg.* 2020;155(5):412-418. DOI:10.1001/jamasurg.2020.0091
306. Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soenne L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav.* 2020;10(9):e01750. DOI:10.1002/brb3.1750.
307. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(6):439-447. DOI:10.5152/TJAR.2019.75299.
308. Greaves D, Psaltis PJ, Lampit A, Davis DHJ, Smith AE, Bourke A, Worthington MG, Valenzuela MJ, Keage HAD. Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(2):e034551. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034551.
309. O'Gara BP, Mueller A, Gasangwa D, 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. *Anesthesia and analgesia.* 2020; 130(3): 586–595. DOI:10.1213/ANE.0000000000004469
310. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., Kaskaeva D.S., Chernykh T.V., Shvetzova I.N., Bezdenezhnikh A.F. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013; 325(1-2): 148-153. DOI 10.1016/j.jns.2012.12.024
311. Liu J, Huang K, Zhu B, Zhou B, Ahmad Harb AK, Liu L, Wu X. Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications. *Front Psychol.* 2021;12:684307. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.684307
312. Левин О.С., Боголепова А.Н. Когнитивная реабилитация пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):110-115. [Levin OS, Bogolepova AN. Cognitive rehabilitation of patients with neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(5):110-115. (In Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro2020120051110.
313. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40
314. Trubnikova OA, Tarasova IV, Moskin EG, Kupriyanova DS, Argunova YA, Pomeskhina SA, Gruzdeva OV, Barbarash OL. Beneficial Effects of a Short Course of Physical Prehabilitation on Neurophysiological Functioning and Neurovascular Biomarkers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:699259. DOI: 10.3389/fnagi.2021.699259 (5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
315. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Barbarash O.L. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2015; (4):73-78. (In Russian) DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-73-78.

316. Комплексная оценка когнитивного статуса и основных его доменов у пациентов с ишемической болезнью сердца: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ / К. Е. Глинчиков, Е. С. Каган, Т. В. Куприянова, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО «КемГУ» Минобрнауки России и НИИ КПССЗ. – № 2017617368; заявл. 10.05.2017.
317. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, Sinha AK, Gupta M, Girish MP, Aronow WS. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):262-273. doi: 10.5114/aoms.2017.68938
318. Maeder MT, Weber L, Rickli H. Pulmonary hypertension in aortic valve stenosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2022 ;32(2):73-81. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.005
319. Anyanwu AC. Superior survival with surgery for early-versus late-stage heart disease: Cause and effect or methodologic quirk? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):401-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.035;
320. Coutinho GF, Antunes MJ. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):302-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.041
321. Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, Branco C, Antunes MJ. Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:548-55
322. Coutinho GF, Antunes MJ. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):302-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.041
323. Coutinho GF, Antunes MJ. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):302-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.041
324. Теплова Ю.Е., Ляпина И.Н., Шалева В.А., О.К. Кузьмина, О.В. Евтушенко, О.Л. Барбараш. Портрет пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального клапана сердца до хирургической коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(2S):83-88. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-83-88
325. Kim S. H., Després J. P., Koh K. K. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *European heart journal.* 2016; 37 (48): 3560-3568.
326. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
327. Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(1):56-63. <https://doi.org/10.14341/probl12359>
328. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, Nappi F, Chello M. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(2):158-173. doi: 10.2174/1872213X13666190724112644

329. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, Nappi F, Chello M. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(2):158-173. doi: 10.2174/1872213X13666190724112644
330. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М. 2020; с. 152. [Ostryj koronarnyj sindrom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. М. 2020, 152. (In Russ)].
331. Terkelsen C.J., Sørensen J.T., Kalsoft A.K., et al. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009; 104(12): 1641-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.037>. PMID: 19962468
332. Мамараджапова Д.А., Мамутов Р.Ш., Уринов О. Догоспитальная и госпитальная внезапная сердечная смерть от острого инфаркта миокарда в зависимости от факторов риска. *Вестник экстренной медицины.* 2014; 1: 55-60. [Mamaradzharova D.A., Mamutov R.SH., Urinov O. Dogospital'naya i gospital'naya vnezapnaya serdechnaya smert' ot ostrogo infarkta miokarda v zavisimosti ot faktorov riska. *Vestnik ekstrenoj mediciny.* 2014; 1: 55-60. (In Russ)]. <https://doi.org/616.036.886:616.127-005.8-036.11>
333. Бадыков М.Р., Плечев В.В., Сагитов И.Ш. и др. Анализ осложнений и особенности коронарного кровоснабжения у пациентов с синдром слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018; 13 (3): 11-16. [Badykov M.R., Plechev V.V., Sagitov I.SH. et al. Analysis of complication and features of coronary blood supply in patients with sick sinus syndrome and implanted pacemaker. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018;13(3):11-16. (In Russ.)]. ISSN 1999-6209.
334. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Селезнев С.В. Инфаркт миокарда. М.: ГЭОТАР –Медиа,
335. 2018; 240 с. [Yakushin S.S., Nikulina N.N., Seleznev S.V. Myocardial infarction. М.: GEOTAR-Media, 2018; 240 s. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4411-5.
336. Yadav S., Yadav H., Dwivedi S.K., et al. The time to reversal of complete atrioventricular block and its predictors in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2020; 63: 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.10.008>.
337. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Филатов А.Г. и др. Клинические рекомендации: «Брадиаритмии» М., 2017; 56. [Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Filatov A.G., et al. Clinical guidelines: "Bradyarrhythmias" М., 2017; 56. (In Russ.)]. https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-4/83520-bradiaritmii_2017.pdf.
338. Malik J., Laique T., Farooq M.H., et al. Impact of Primary Percutaneous Coronary Intervention on Complete Atrioventricular Block With Acute Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cureus.* 2020; 12(8): e10013. <https://doi.org/10.7759/cureus.10013>.
339. Клинические рекомендации по применению электрокардиостимуляторов

340. имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемых кардиомониторов. М., 2017; 702 с. [Clinical guidelines for the use of pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators, devices for cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac monitors. M., 2017; 702 p. (In Russ.)]. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>.
341. Chera H.H., Mitre C.A., Nealis J., et al. Frequency of complete atrioventricular block complicating ST-elevation myocardial Infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2018; 140(3): 146-151 <https://doi.org/10.1159/000491076>.
342. Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н. Влияние полных атриовентрикулярных блокад на гемодинамику у больных с нижними инфарктами миокарда. *Вестник аритмологии*. 2009; 58: 11-14. [Sayganov S.A., Grishkin Yu.N. Influence of complete atrio ventricular block of complete atrio ventricular block on hemodynamics of patiets with inferior myocardial infarction. *Journal of Arrhythmology*. 2009;(58):10-14. (In Russ.)]. ISSN 2658-7327.
343. Кушаковский М. С., Гришкин Ю. Н. Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2020; 720 с. [Kushakovsky M. S., Grishkin Yu. N. *Cardiac arrhythmias: A guide for physicians*. St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2020; 720 p.] ISBN 978-5-93929-245-0
344. Frequency and Significance of High-Degree Atrioventricular Block and Sinoatrial Node Dysfunction in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Naoki Misumida, Gbolahan O Ogunbayo, Sun Moon Kim, , Ahmed Abdel-Latif, Khaled M Ziada, Claude S Elayi. *Am J Cardiol*. 2018 Nov 15;122 (10): 1598-1603. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.001>.
345. Голицын С. П., Кропачева Е.В., Майков Е. Б., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости. *Кардиологический вестник*. 2014; 9(2): 3-43. [Golitsyn S. P., Kropacheva E. V., Maikov E. B., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias and conduction. *Cardiological Bulletin*. 2014; 9 (2): 3-43. (In Russ.)] https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2014.pdf.
346. Осмоловский А.Н., Бабенков Л.В. Брадиаритмии в остром периоде инфаркта миокарда: клиника, лечение и профилактика. Витебск. 2012. 255 с. [Osmolovsky A.N., Babenkov L.V. *Bradyarrhythmias in the acute period of myocardial infarction: clinic, treatment and prevention*. Vitebsk. 2012. 255 p.] <http://elib.vsmu.by/handle/123/10921>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ НИР 2022гг.

1. «Портреты» пациентов с инфарктом миокарда, осложненным нарушениями проводимости сердца / Горбунова Е.В., Брюханова И.А., Мамчур С.Е., Барбараш О.Л. // *Врач*. 2022; 33 (3): 50–55.
2. Aleshchenko E.A., Kashtalap V.V. «Doctor as a drug» in a stroke follow-up. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):107-111
3. Bazdyrev E, Panova M, Zherebtsova V, Burdenkova A, Grishagin I, Novikov F, Nebolsin V. The Hidden Pandemic of COVID-19-Induced Organizing Pneumonia. *Pharmaceuticals*. 2022;15(12):1574.
4. Bazdyrev E., Panova M., Brachs M., Smolyarchuk E., Tsygankova D., Gofman L., Abdyusheva Y. and Novikov F. Efficacy and safety of Treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20:506.
5. Effects of Physical Prehabilitation on the Dynamics of the Markers of Endothelial Function in Patients Undergoing Elective Coronary Bypass Surgery / Argunova Y., Belik E., Gruzdeva O., Ivanov S., Pomeschkina S., Barbarash O. J. // *Pers. Med*. 2022;12: 471.
6. Factors Determining the Functional State of Cardiac Surgery Patients with Complicated Postoperative Perio / Sumin, A.N., Oleinik, P.A., Bezdenezhnykh, A.V., Bezdenezhnykh, N.A. // *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 4329.
7. Hawchar F, Tomescu D, Traiger K, Joskowiak D, Kogelmann K, Soukup J, et al. (2022) Hemoadsorption in the critically ill—Final results of the International CytoSorb Registry. *PLoS ONE* 17(10): e0274315.
8. High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality / P.J. Devereaux, M.D., Ph.D., Andre Lamy, M.D., Matthew T.V. Chan, M.B., B.S., Ph.D., René V. Allard, M.D., Vladimir V. Lomivorotov, M.D., Ph.D., Giovanni Landoni, M.D., Hong Zheng, Ph.D., Domenico Paparella, M.D., Michael H. McGillion, R.N., Ph.D., Emilie P. Belley-Côté, M.D., Ph.D., Joel L. Parlow, M.D., Malcolm J. Underwood, M.D., Chew Yin Wang, M.B., Ch.B., Nazari Dvirnik, M.D., Marat Abubakirov, M.D., Evgeny Fominskiy, M.D., Stephen Choi, M.D., Stephen Fremes, M.D., Fabrizio Monaco, M.D., Gerard Urrútia, Ph.D., Marialuz Maestre, Ph.D., Ludhmila A. Hajjar, M.D., Ph.D., Graham S. Hillis, M.B., Ch.B., Ph.D., Nicholas L. Mills, M.D., Ph.D., Vito Margari, M.D., Joseph D. Mills, M.D., J. Stephen Billing, D.Phil., Emily Methangkool, M.D., Carisi A. Polanczyk, M.D., Sc.D., Roberto Sant’Anna, M.D., Dmitry Shukevich, M.D., Ph.D., David Conen, M.D., Peter A. Kavsak, Ph.D., Matthew J. McQueen, M.B., Ch.B., Ph.D., Katheryn Brady, B.Sc., Jessica Spence, M.D., Yannick Le Manach, M.D., Ph.D., Rajibul Mian, Ph.D., Shun Fu Lee, Ph.D., Shrikant I. Bangdiwala, Ph.D., Sara Hussain, M.B., Ch.B., Flavia K. Borges, M.D., Ph.D., Shirley Pettit, R.N., Jessica Vincent, M.Sc., Gordon H. Guyatt, M.D., Salim Yusuf, D.Phil., Joseph S. Alpert, M.D., Harvey D. White, D.Sc., and Richard P. Whitlock, M.D., Ph.D. for the VISION Cardiac Surgery Investigators. *N Engl J Med* 2022; 386:827-836. DOI: 10.1056/NEJMoa2000803
9. Indicators of the Right Ventricle Systolic and Diastolic Function 18 Months after Coronary Bypass Surgery / Sumin, A.N.; Shcheglova, A.V.; Korok, E.V.; Sergeeva, T.J. // *J. Clin. Med*. 2022, 11, 3994.

10. Long-Term Prognosis after Coronary Artery Bypass Grafting: The Impact of Arterial Stiffness and Multifocal Atherosclerosis / Sumin, A.N.; Shcheglova, A.V.; Ivanov, S.V.; Barbarash, O.L. // *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4585.
11. Lorusso R, De Piero ME, Mariani S, Di Mauro M, Folliguet T, Taccone FS, Camporota L, Swol J, Wiedemann D, Belliato M, Broman LM, Vuylsteke A, Kassif Y, Scandroglio AM, Fanelli V, Gaudard P, Ledot S, Barker J, Boeken U, Maier S, Kersten A, Meyns B, Pozzi M, Pedersen FM, Schellongowski P, Kirali K, Barrett N, Riera J, Mueller T, Belohlavek J; EuroECMO-COVID Study Group. In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2022 Nov 16:S2213-2600(22)00403-9.
12. Mamchur S, Chichkova T, Khomenko E, Kokov A. Pulmonary veins morphometric characteristics and spatial orientation influence on its cryoballoon isolation results. *Diagnostics* 2022;12:1322
13. Raykh OI, Sumin AN, Korok EV. The Influence of Personality Type D on Cardiovascular Prognosis in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting: Data from a 5-Year-Follow-up Study. *Int J Behav Med.* 2022 Feb;29(1):46-56
14. Relationship between epicardial and coronary adipose tissue and the expression of adiponectin, leptin, and interleukin 6 in patients with coronary artery disease / Gruzdeva O.V. , Dyleva Y. A., Belik E.V., Sinitsky M.Y., Stasev A.N., Kokov A.N., Brel N.K., Krivkina E.O., Bychkova E.E., Tarasov R.S., Barbarash O.L. // *Journal of Personalized Medicine.* 2022;12(2):129.
15. Sumin AN, Shcheglova AV, Kokov AN, Kachurina EN, Barbarash OL. Relationship between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification in a population sample of southwestern Siberia // *Russian Open Medical Journal.* 2022. Vol.11.e0410.
16. 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.
17. Tarasova, I.; Trubnikova, O.; Kupriyanova, D.; Kukhareva, I.; Syrova, I.; Sosnina, A.; Maleva, O.; Barbarash, O. Effect of Carotid Stenosis Severity on Patterns of Brain Activity in Patients after Cardiac Surgery. *Appl. Sci.* 2023, 13, 20.
18. Агиенко А.С., Баздырев Е.Д., Куц О.В., Артамонова Г.В. Некоторые организационные факторы неблагоприятных исходов болезней системы кровообращения в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022;68(5):2.
19. Агиенко А.С., Строкольская И.Л., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В. Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):79-89.
20. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Сеницын В.Е., Вахромеева М.Н., Коков А.Н., Завадовский К.В., Рыжкова Д.В., Каралкин А.В., Шурупова И.В., Поспелов В.А., Мигунова Е.В., Сайфуллина Г.Б., Дарий О.Ю., Журавлев К.Н., Ицкович И.Э., Гагарина Н.В., Hirschfeld C., Williams M.C., Shaw L.J., Malkovskiy E., Better N., Cercì R., Dorbala S., Karthikeyan G., Pascual T.N., Villines T.C., Vitola J.V., Cohen Y., Randazzo M., Sewanan L., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A.J. Анализ восстановления объемов диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации во время пандемии COVID-19: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID 2 под эгидой

- Международного агентства по атомной энергии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5170
21. Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. /Возможности медикаментозной кардиопротекции при подготовке к кардиохирургическим вмешательствам (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;15(3):236-241.
 22. Балахнин Д.Г., Чермных И.И., Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Григорьев Е.В. Проблема острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(5):93-101.
 23. Барбараш О. Л., Тарасов Р. С., Ганюков В. И. Острый коронарный синдром у пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе. Обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4659.
 24. Барбараш О.Л., Кривошапова К.Е. Половые и гендерные особенности синдрома старческой астении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35. № 5. С. 718-725.
 25. Влияние пандемии COVID-19 на деятельность персонала медицинской организации / А.Н. Попсуйко, Я.В. Данильченко, Е.А. Бацина, М.К. Траутер, С.А. Макаров, Г.В. Артамонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Том 11. – № 2. – С. 162-173.
 26. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у больных с острым коронарным синдромом в Российской Федерации / Алекаян Б.Г., Бойцов С.А., Ганюков В.И., Маношкина Е.М. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022. - 18(4):411-419.
 27. Возможности использования дизайн-мышления для улучшения процесса оказания медицинской помощи / А.Н. Попсуйко, Я.В. Данильченко, Е.А. Бацина, Д.В. Килижекова, Д.В. Карась, Г.В. Артамонова // Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 132-145.
 28. Возможности применения критериев Премии Правительства Российской Федерации в области качества для повышения качества медицинской помощи / Г.В. Артамонова, А.Н. Попсуйко, Е.А. Бацина, Я.В. Данильченко, Д.В. Карась / Здравоохранение Российской Федерации. – 2022. – Том 66. – № 3. – С. 195-200.
 29. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом / Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Велиева Р.М., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.// Терапевтический архив. – 2022; – 94(7). - 816-821.
 30. Гемодинамические эффекты диализаторов на основе полисульфона и полиметилметакрилата при онлайн-гемодиализации у кардиохирургических пациентов с нестабильной гемодинамикой и острым повреждением почек / Рубцов М.С., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В.// Анестезиология и реаниматология. 2022;(3):25-31.
 31. Гендерные особенности развития послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / Соснина А.С., Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. // Кардиология в Беларуси. 2022; 14 (6):720-728
 32. Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума / И.А. Гончарова, Ю.А. Королева, А.А. Слепцов, Т.Б. Печерина, В.В. Кашталап, В.П. Пузырев, М.С. Назаренко // Генетика. 2022; 58 (10):1197-1209.

33. Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б.. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 37–49.
34. Груздева О.В., Бычкова Е.Е., Дылева Ю.А. Кардиоваскулярные эффекты метформина: в центре внимания метаболизм жировой ткани. *Атеросклероз*. 2022;18(3):236-246.
35. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда населения Кузбасса и Российской Федерации за период 2011-2019 гг. / А.Г. Петров, Н.В. Абрамов, С.А. Макаров, С.Н. Филимонов, В.А. Семенихин, Н.С. Черных // *Медицина в Кузбассе*. – 2022. – Том 21. – № 1. – С. 33-38.
36. Динамика структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST как маркер прогрессирования хронической сердечной недостаточности / В.Н. Каретникова, Е.А. Шмидт, Т.П. Артемова, О.Л. Барбараш // *Артериальная гипертензия*. 2022; 28 (6):681-688.
37. Дисфункция правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы / Сумин А. Н., Слепынина Ю. С., Щеглова А.В., Иванова А. В., Поликутина О. М. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3182.
38. Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Мусаева Т.С., Дунц П.В., Голубцов В.В., Григорьев Е.В., Грицан А.И., Замятин М.Н., Кохно В.Н., Кузовлев А.Н., Лебединский К.М., Магомедов М.А., Малышев Ю.П., Овезов А.М., Попов А.С., Проценко Д.Н., Фишер В.В., Хороненко В.Э. Национальное многоцентровое проспективное обсервационное исследование «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений» — STOPRISK: протокол исследования. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022;4:24–35.
39. Здоровое питание во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. На чем сделать акцент? / О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, Т.С. Петрова, В.В. Кашталап, Д.П. Цыганкова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Том 21, № 1. – С. 80-86.
40. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей /Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А.// *Общая реаниматология*. 2022;18(3):30-37.
41. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Моргун А.В. Обоснование защиты нейроваскулярной единицы на клинической модели искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 177-183.
42. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике / А.В. Мотова, В.Н. Каретникова, А.В. Осокина, О.М. Поликутина, О.Л. Барбараш // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022; 37 (3):75–82.
43. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2-го типа / В.Н. Каретникова, А.А. Хорлампенко, А.М. Кочергина, А.В. Осокина, О.В. Груздева, Д.П. Голубовская, Барбараш О.Л. // *Кардиология*. 2022; 62 (12): 64-72.
44. Клинический портрет пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / И.М. Окунев, А.М. Кочергина, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // *Креативная кардиология*. 2022; 16 (3): 385–393.

45. Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):467–472.
46. Комплексная оценка смертности населения Российской Федерации и Кузбасса от инфаркта миокарда за период 2012-2020 гг. / А.Г. Петров, С.А. Макаров, Н.В. Абрамов, С.Н. Филимонов, В.В. Кашталап, В.А. Семенихин // Медицина в Кузбассе. – 2022. – Том 21. – № 1. – С. 39-46.
47. Короткевич А.А., Семенов С.Е., Малева О.В., Трубникова О.А. Изменения церебральной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии после аортокоронарного шунтирования и симультанных вмешательств на каротидных и коронарных артериях. Радиология-практика. 2022;(5):26-38.
48. Короткевич А.А., Семенов С.Е., Малева О.В., Трубникова О.А. Некоторые аспекты кардиоцеребральных отношений у хирургических пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сердечной недостаточностью. Медицинская визуализация. 2022; 26 (2): 101–112.
49. Кочергина А.М. Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников / И.М. Окунев, А.М. Кочергина, В.В. Кашталап // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6. – № 1. – С. 39-44.
50. Кривошапова К.Е., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза после прямой реваскуляризации миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022. Т. 15. № 5. С. 462-469.
51. Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфёнов П.Г., Мамчур С.Е., Барбараш О.Л. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти: анализ клинико-анамнестического статуса пациентов по данным кузбасского регистра. Комплексные проблемы сердечнососудистых заболеваний. 2022;11(4): 139-150
52. Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности и его потенциальные органопротективные эффекты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022;18(2):218-224.
53. Ляпин А.А., Халивопуло И.К., Тарасов Р.С. Результаты одноэтапной радикальной коррекции и поэтапного подхода с использованием стентирования выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;15(6):593–598.
54. Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска. Consilium Medicum. 2022;24(10):25-31
55. Методические подходы к восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренингов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2022; -7(2):102-111.
56. Милиневский Н.И., Артамонова Г.В., Данильченко Я.В. Подходы к управлению медицинским оборудованием: от теории к практике. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(3):159–165.
57. Молекулярные маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда / О.Л. Барбараш, А.Г. Кутихин, Т.Б. Печерина, Р.С. Тарасов, В.В. Кашталап, Н.В.

- Федорова, Л.А. Богданов, О.Н. Хрячкова, Д.Ю Седых // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7 (1): 17-30.
58. Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Баздырев Е.Д., Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Индукаева Е.В., Нахратова О.В. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(5):44-51.
59. Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В., Баздырев Е.Д., Нахратова О.В., Огарков М.Ю. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2022;16(17):145–152.
60. Нахратова О.В., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами на риск сердечно-сосудистых заболеваний (обзор). *Экология человека*. 2022;29(8):531–546.
61. Нейрофизиологический статус при каротидной эндартерэктомии в раннем послеоперационном периоде/ Малева О.В., Тарасова И.В., Соснина А.С., Куприянова Д.С. Кухарева И.Н., Иванов С.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. –2022. – 3 (64): 294-300.
62. Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа / Д.П. Голубовская, В.Н. Каретникова, И.Р. Олейник, О.Л. Барбараш // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022; 18 (5):606-613.
63. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях / Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бычкова Е.Е., Кузьмина А.А., Иванов С.В., Барбараш О. Л. // *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866.
64. Отдаленные исходы у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором по данным Кузбасского регистра / Н. Б. Лебедева, И. В. Талибуллин, П. Г. Парфенов, В. В. Кашталап, О. Л. Барбараш // *Кардиология*. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 57-63.
65. Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска / Т.А. Мулерова, Т.Ф. Газиев, Е.Д. Баздырев, Е.В. Индукаева, Д.П.Цыганкова, А.С. Агиенко, О.В.Нахратова, Г.В. Артамонова // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2022. – Том 18, № 4. – С. 402-410.
66. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода при проведении коронарного шунтирования / Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л., Е.А. Вегнер., Зинец М.Г., Иванов С.В., Барбараш Л.С.// *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022; 2 (64): 161-168
67. Поведенческие факторы риска у пациентов с инфарктом миокарда и различной профессиональной принадлежностью (исследование в пилотной группе) / Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. // *Атеросклероз*. 2022; 18 (4): 338-353.
68. Понасенко А.В, Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Синицкий М.Ю., Барбараш О.Л. Роль полиморфизма генов, задействованных в атерогенезе, в формировании стабильной ишемической болезни сердца// *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(3):221–227.
69. Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Андгуладзе О.П., Артамонова Г.В. Роль института наставничества в формировании и развитии профессиональных навыков

- медицинских сестер: российский и мировой опыт. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S): 98-104.
70. Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Бацина Е.А., Траутер М.К., Артамонова Г.В. Оценка лидерских качеств сотрудников научно-медицинской организации. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022;68(4):5.
71. Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Килижекова Д.В., Бацина Е.А., Карась Д.В., Артамонова Г.В. Нежелательные события в системе обеспечения безопасности медицинской деятельности: смысловое содержание и инструменты управления. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):177-187.
72. Приверженность к участию в программе дистанционной реабилитации у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, в зависимости от особенностей внутренней картины болезни / Солодухин А.В. , Помешкина С.А, Ляпина И.Н., Яницкий М.С. //Сибирский психологический журнал. 2022. № 84. С.143–155.
73. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Груздева О.В., Затеев А.В. // Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):4811.
74. Ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии / Малева О.В., Соснина А.С., Сырова И.Д., Трубникова О.А., Иванов С.В., Барбараш О.Л. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;15(5):470-476.
75. Реализация программы профилактики сердечнососудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, в субъектах Российской Федерации / М.В. Сура, Н.Н. Везикова, М.Г. Глезер, А.А. Ефремушкина, И.А. Золотовская, В.В. Иваненко, С.А. Макаров, А.А. Некрасов, Е.С. Тимощенко, Е.В. Филиппов, М.С. Черепянский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – Том 44. – № 2. – С. 34–45.
76. Результаты эндоваскулярной и миниинвазивной коррекции и ремоделирование сердца у детей с дефектом межпредсердной перегородки / Шушпанников П.А., Халивопуло И.К., Шабаетов И.Ф., Сизова И.Н., Омельченко А.Ю., Тарасов Р.С.// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2): 151-161.
77. Реваскуляризация миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства при хронических окклюзиях коронарных артерий у пациентов старческой возрастной группы: современный взгляд на проблему / Атаманюк Е. Р., Тарасов Р. С., Тырышкин А. Г. // Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4641.
78. Рожнев В.В., Дуванова С.П., Садовников А.В. и др. Обзор мобильных приложений, используемых врачами и пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Врач. 2022; 33 (10): 45–47.
79. Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / В.Н. Каретникова, А.А. Хорлампенко, А.В. Осокина, А.М. Кочергина, О.М. Поликутина, Д.П. Голубовская, И.Р. Олейник, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (12):5137.
80. Седых Д.Ю. Нерешенные вопросы повышения физической активности после инфаркта миокарда / Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, К.Е. Кривошапова, Д.П. Цыганкова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 2S. – С. 4828.

81. Седых Д.Ю. Оптимальная медикаментозная терапия сердечной недостаточности: возможности применения эплеренона на госпитальном этапе (на примере клинического наблюдения)/ Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6. – № 1. – С. 45-51.
82. Семенов С.Е. Аспекты лучевой диагностики раннего вазогенного отека в зонах гиперперфузии венозного ишемического инсульта. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):47–56.
83. Семенов С.Е., Шатохина М.Г., Бондарчук Д.В., Молдавская И.В. К проблеме диагностики начальных проявлений недостаточности венозного церебрального кровообращения. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 19 (3): 266–79.
84. Слесарева Т.А., Груздева О.В., Тарасова О.Л., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Быкова И.С., Иванов В.И., Барбараш О.Л. Индекс массы тела как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(4):29-44.
85. Современные способы дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями /Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Помешкина С.А. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1): 112-123.
86. Сочетанное потребление алкоголя и табака и их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, О.В. Нахратова, А.С. Агиенко, Е.В. Индукаева, Г.В. Артамонова, О.Л. Барбараш // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2022. – Том 68. – № 1.
87. Структура осложнений у пациентов с различными вариантами нарушения костно-мышечного статуса, подвергшихся коронарному шунтированию / Н.А. Терентьева, Н.А. Галимова, Е.Д. Баздырев, К.Е. Кривошапова, Д.П. Цыганкова, С.В. Иванов, В.Л. Масенко, А.Н. Коков, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 4. – С. 54-60.
88. Сумин А.Н. Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях – что нового? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022;18(5):591-599
89. Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка предтестовой и клинической вероятности в диагностике хронического коронарного синдрома – что нового? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022;18(1):92-96
90. Сырова И.Д., Коваленко А.В., Трубникова О.А., Малева О.В., Ложкин И.С., Чернобай А.Г., Юркевич Е.А., Сырова Е.А., Мамчур И.Н., Барбараш О.Л. Прогнозирование цереброваскулярных осложнений коронарного шунтирования у пациентов без значимых стенозов сонных артерий // Российский неврологический журнал. – 2022; – 27(2):34-42.
91. Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: современные рекомендации по применению и реальная клиническая практика (обзор литературы). Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(1):183–196.
92. Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б., Парфенов П.Г., Мамчур С.Е. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: технические аспекты и дальнейшие перспективы применения. Что нужно знать практикующему врачу? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):21–25.
93. Тарасов Р.С., Колесников А.Ю., Верещагин И.Е. Стентирование перешейка аорты в качестве метода коррекции коарктационного синдрома, вызванного окклюдером

- открытого артериального протока: клинический случай. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022;26(4):60-66.
94. Тарасов Р.С., Согоян Н.К., Кулавская М.В., Шмулевич С.А., Халивопуло И.К. Эндоваскулярное закрытие фенестрации между правопредсердным тоннелем и правым предсердием у ребенка с единым желудочком сердца после операции Фонтена. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;15(6):642–647.
 95. Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Соснина А.С., Тен С.Б., Шестернин В.Г., Барбараш О.Л. Анализ распределения плотности источников тока (sLORETA) у пациентов после когнитивной реабилитации с применением двойной задачи в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S): 65-74.
 96. Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Баздырев Е.Д., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Иванов С.В., Масенко В.Л., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):13-24.
 97. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово. / Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022;18(1):4-11.
 98. Факторы неблагоприятного прогноза для реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном поэтапном режиме / Данилович А.И., Тарасов Р.С. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022. - 37(2):41-48.
 99. Факторы производительности труда работников медицинской организации кардиологического профиля / А.Н. Попсуйко, Е.А. Бацина, С.А. Макаров, Е.А. Морозова, Г.В. Артамонова // Вестник Московского университета. Серия 6. Экономика. – 2022. – № 3. – С. 160–176.
 100. Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии Малева О.В., Соснина А.С., Учасова Е.Г., Иванов С.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2022;- 21(5):31-66.
 101. Факторы, ассоциирующиеся с риском ишемических событий, у жителей города Кемерово и Кемеровского района в течение трех лет наблюдения (результаты регионального популяционного наблюдательного исследования) / Д.Ю. Седых, Д.П. Цыганкова, О.В. Нахратова, Г.В. Артамонова, О.Л. Барбараш // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 129-141.
 102. Факторы, влияющие на приверженность к физическим тренировкам амбулаторного этапа реабилитации у пациентов после коронарного шунтирования. Помешкина С.А., Беззубова В.А., Зверева Т.Н., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Кардиология. 2022;62(6):37-44
 103. Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / Н.И. Морозова, Т.А. Мулерова, Д.П. Цыганкова, Е.В. Индукаева, Е.Д. Баздырев, О.В. Нахратова, М.Ю. Огарков // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1. – С. 37-44.
 104. Фролов А.В. Влияние шунтируемых коронарных артерий на кондуиты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2): 107-115.

105. Фролов А.В. Лучевая артерия – перспектива или заблуждение? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S): 173-181
106. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы / И.М. Окунев, А.М. Кочергина, В.В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022; 11 (2):184-195.
107. Цереброваскулярные осложнения у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий в госпитальном периоде коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения / Сырова И.Д., Коваленко А.В., Трубникова О.А., Малева О.В., Чернобай А.Г., Ложкин И.С., Барбараш О.Л. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. - 122(8): 73–79.
108. Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Связь стереотипов питания с артериальной гипертензией у жителей Сибири. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):492–500.
109. Частота и прогностическое значение острого повреждение почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА / М.В. Мензоров, В.В. Филимонова, А.Д. Эрлих, О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (1S):4864.
110. Шушпанников П.А., Халивопуло И.К., Шабаев И.Ф., Сизова И.Н., Тарасов Р.С. Миниинвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 152-161.

Защиты диссертаций

1. Аргунова Ю.А. Совершенствование подходов к периоперационному ведению пациентов с коронарным шунтированием. Эффекты преабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Ю.А. Аргунова. Кемерово- 2022. – 45с.
2. Ивкин А.А. Ограничение трансфузии как основа периоперационной профилактики когнитивной дисфункции у детей, оперированных по поводу врождённых пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис. ... кандидата мед.наук. / А.А. Ивкин. Санкт-Петербург - 2022. - 21 с.
3. Косова М.А. Фенотип пациента с облетерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе. Обоснование диспансерного наблюдения у кардиолога: автореф. дис. ... кандидата мед.наук. / М.А. Косова. Кемерово- 2021. - 22 с.
4. Нишинов А.Б. Результаты коронарного шунтирования у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST высокого риска: автореф. дис. ... кандидата мед.наук. / А.Б. Нишинов. Кемерово- 2022. – 25с.
5. Олейник П.А. Использование электромиостимуляции скелетных мышц для преабилитации пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам: автореф. дис. ... кандидата мед.наук. / П.А. Олейник. Кемерово- 2022. - 22 с.
6. Печерина Т.Б. Комплексная оценка клинических и молекулярно-генетических факторов развития и прогрессирования разных фенотипов постинфарктной сердечной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Т.Б. Печерина. Кемерово- 2022. – 46с.
7. Цыганкова Д.П. Комплексный подход к оценке роли ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых событий среди населения крупного сибирского региона: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Д.П. Цыганкова. Кемерово- 2022. – 46с.

8. Шилов А.А. Гибридная реваскуляризация миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / А.А.Шилов. Кемерово - 2022. – 47с.
9. Шушпанников П.А. Эффективность и безопасность различных методов коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей: автореф. дис. ... кандидата мед.наук. / П.А. Шушпанников. Кемерово- 2022. - 26 с.

Монографии:

- Фундаментальные и клинические аспекты коморбидности при мультифокальном атеросклерозе / под ред. чл.-корр. РАН О.Л. Барбараш, академика РАН Л.С. Барбараша. – Новосибирск: Наука, 2022. – 276 с. ISBN 978-5-02-041489-1
- Реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом при многососудистом поражении коронарных артерий / Под редакцией Л.С. Барбараша, В.И. Ганюкова, Р.С. Тарасова. – Новосибирск, 2022. – 194 с. ISBN 978-5-906587-56-5.

Перечень ОИС, полученных в 2022 году:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022663831 Рос. Федерация. Калькулятор расчета риска неблагоприятного сердечно - сосудистого события у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Иванов В.И.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2022662725; заявл. 06.07.02022; зарегистр. опубл. 20.07.2022, Бюл. № 7. – 1с.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022663830 Рос. Федерация. Калькулятор расчета риска смерти у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Иванов В.И.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2022662722; заявл. 06.07.02022; зарегистр. опубл. 20.07.2022, Бюл. № 7. – 1с.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022663829 Рос. Федерация. Калькулятор расчета риска прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Иванов В.И.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2022662729; заявл. 06.07.02022; зарегистр. опубл. 20.07.2022, Бюл. № 7. – 1с.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022669495 Рос. Федерация. Носимый тренажер по восстановлению когнитивных функций при ишемическом повреждении головного мозга с использованием двойной задачи – Recovery (Pre-Alpha) / Трубникова О.А., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Панкратов С.К., Кузьмин А.А., Никитенко М.С., Барбараш О.Л.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т

- комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2022663683; заявл. 06.10.2022; зарегистр. опубл. 20.10.2022, Бюл. № 10. – 1с.
5. Свидетельство о государственной регистрации Базы данных № 2022621975 Рос. Федерация. Электронный архив пациентов с реваскуляризацией прецеребральных и коронарных артерий / Малева О.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2022621790; заявл. 19.07.2022; зарегистр. опубл. 08.08.2022, Бюл. № 8. – 1с.
 6. Патент № 2770819 Рос. Федерация.: МПК А61В 5/00, А61В 8/12, G01N 33/49 Способ определения вероятности наступления госпитального неблагоприятного события после коронарного шунтирования / Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Кузьмина А.А., Цепочкина А.В.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2021123960; заявл. 10.08.2021; зарегистр. опубл. 22.04.2022, Бюл. № 12. – 1с.
 7. Патент № 2773452 Рос. Федерация.: МПК А61В 5/029, А61В 5/107, G01N 33/48 Способ оценки риска развития кардиофиброза у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Печерина Т.Б., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2021124482; заявл. 17.08.2021; зарегистр. опубл. 03.06.2022, Бюл. № 16. – 1с.

Методические рекомендации:

1. Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности как часть системы управления медицинской организацией (организация и проведение аудита соответствия требованиям): методические рекомендации / А.Н. Попсуйко, Я.В. Данильченко, Е.А. Бацина и др. – Кемерово: 2022. – 58 с.
2. Прогнозирование неблагоприятных исходов и развития кардиофиброза в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и сохраненной фракцией выброса левого желудочка: методические рекомендации для кардиологов, терапевтов / А.В. Осокина, В.Н. Каретникова, А.В. Иванова и др. – Кемерово, 2022. – 26 с.
3. Подходы к ведению пациентов и оценке риска неблагоприятных исходов в течение первого года наблюдения после тромбоза легочной артерии / Е.А. Шмидт, И.И. Жидкова, О.А. Ложкина, О.Л. Барбараш. – Кемерово, 2022. – 22 с.