

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 2, 2022

Том XVII



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии  
имени академика Е.И. Чазова»  
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал  
Выходит 4 раза в год

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

#### Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-43-29  
Факс: (495) 482-43-12  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

#### Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»  
Отдел рекламы:  
Тел.: (495) 482-06-04  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки:  
Тел.: (495) 482-53-36  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

#### Адрес редакции:

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а  
Тел.: (495) 414-72-77  
e-mail: vestnik@cardio.ru  
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

#### Адрес для подачи статей:

<http://www.cochrane.ru>

#### Сотрудники редакции:

д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)  
Тел.: (495) 414-72-77  
М.В. Костюкевич, Е.В. Козлова  
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен  
Издательством «Медиа Сфера»  
Компьютерный набор и верстка:  
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова  
Корректор: Е.М. Кулыгина

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

#### Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:

29573 — на год, 38935 — на полугодие,

АО «Агентство «Роспечать»:

80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 23.05.2022  
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.  
Усл. печ. л. 11,5  
Заказ №2648  
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 17

№2 · 2022

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.А. Бойцов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Р.С. Акчурун (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

#### ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.А. Скворцов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
Д. Бальдассаре (Милан, Италия) профессор.  
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
Т.В. Бызова (Кливленд, США), д.м.н., член Американской ассоциации сердца  
А.С. Гальявич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.  
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Ощепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.  
П.Я. Довгалевский (Саратов, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.  
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.  
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.  
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.  
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Ю. Постнов (Москва, Россия) д.м.н.  
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.  
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: [www.mediasphera.ru](http://www.mediasphera.ru). Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National  
medical research center of cardiology  
named after academician E.I. Chazov  
of the Ministry of healthcare  
of the Russian Federation

## Russian Cardiology Bulletin

№2' 2022

Vol. XVII

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 17

No. 2 · 2022

Journal is indexed in **RSCI (Russian Science Citation Index)**, **Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI)**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **Google Scholar**.

### MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,  
127238 Russia  
Tel.: (495) 482-43-29  
Fax: (495) 482-43-12  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

### Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia  
Media Sphera

Advertising department: (495) 482-06-04

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

(495) 482-53-36

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

### Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow  
3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya, 15a  
Phone: (495)414-72-77

**A.L. Komarov** (scientific editor)

**M.V. Kostyukovich, E.V. Kozlova**

e-mail: vestnik@cardio.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

### EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

D. Baldassarre (Milan, Italy)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

T.V. Byzova (Cleveland, USA)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),  
P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia), R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan),  
V.Z. Lankin (Moscow, Russia), V.P. Masenko (Moscow, Russia),  
A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus), Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia),  
M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia), O.D. Ostroumova (Moscow, Russia),  
A.Yu. Postnov (Moscow, Russia), A.N. Rogoza (Moscow, Russia),  
S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia), A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Акчурун Р.С.*  
Диагностика и транскатетерные методы лечения трикуспидальной регургитации . . . . . 5

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Ускач Т.М.*  
Эмпаглифлозин как компонент оптимальной медикаментозной терапии при хронической сердечной недостаточности . . . . . 16
- Алиева А.М., Созыкин А.В., Лялина В.В., Скрипниченко Э.А., Теплова Н.В., Батов М.А., Никитин А.Э., Шнахова Л.М., Изимариева Д.В., Никитин И.Г.*  
Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией . . . . . 25

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Ратнер Е.И., Гусева А.А., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В.*  
Участие VEGF в регуляции неканонического сигнального пути Notch в клетках эндотелия . . . . . 33
- Воронова А.Д., Степанова О.В., Кузнецова Т.В., Полтавцева Р.А., Куликова Т.Г., Тарасов А.В., Жиров И.В., Самко А.Н., Терещенко С.Н., Масенко В.П.*  
Взаимосвязь воспалительных и метаболических процессов у больных дилатационной кардиомиопатией с сердечной недостаточностью . . . . . 40
- Калдыркаева О.С., Арзамасцев Е.В., Терехова О.А., Афанасьева Е.Ю., Левицкая Е.Л., Кудрявцева Э.В., Полуэктова В.П., Гайсинюк Т.В., Борисова Е.Я., Борисова Н.Ю., Асилова Н.Ю., Зубин Е.М., Крылов А.В.*  
Антиаритмические свойства и токсикологическая характеристика N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил) карбоксаминов . . . . . 47
- Алесян Б.Г., Карапетян Н.Г., Чупин А.В., Зотиков А.Е., Варава А.Б., Ушаков А.А., Гелецян Л.Г., Норвардян А.М.*  
Отдаленные результаты двух стратегий лечения больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца . . . . . 55
- Миронова А.И., Кропачева Е.С., Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Панченко Е.П.*  
Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных с фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана . . . . . 65
- Певзнер Д.В., Меркулова И.А., Комаров А.Л., Арутюнян Г.К., Ушанова А.М., Шахматова О.О., Меркулов Е.В., Чазова И.Е.*  
Влияние имплантации окклюдера ушка левого предсердия на характер клинического течения фибрилляции предсердий: проспективное когортное исследование . . . . . 73

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Римская Е.М., Новиков П.С., Салами Х.Ф., Голицын С.П.*  
Синдром Бругада и синдром ранней реполяризации: различные клинические формы синдрома J-волны на примере одной семьи . . . . . 81

- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** . . . . . 88

**FRONT-PAGE ARTICLE**

*Komlev A.E., Saidova M.A., Imaev T.E., Akchurin R.S.*  
 Diagnosis and transcatheter treatment of tricuspid regurgitation ..... 5

**REVIEW ARTICLES**

*Uskach T.M.*  
 Empagliflozin as a part of optimal medical therapy in chronic heart failure ..... 16

*Alieva A.M., Sozykin A.V., Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Teplova N.V., Batov M.A., Nikitin A.E., Shlyakhova L.M., Izimarieva D.V., Nikitin I.G.*  
 Modern view on the problem of atherosclerosis in HIV-positive people ..... 25

**ORIGINAL ARTICLES**

*Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Dergilev K.V., Ratner E.I., Guseva A.A., Menshikov M.Yu., Parfyonova Ye.V.*  
 VEGF in regulation of non-canonical Notch signaling pathway in endothelial cells ..... 33

*Voronova A.D., Stepanova O.V., Kuznetsova T.V., Poltavtseva R.A., Kulikova T.G., Tarasov A.V., Zhironov I.V., Samko A.N., Tereshchenko S.N., Masenko V.P.*  
 Relationship of inflammatory and metabolic processes in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure ..... 40

*Kaldyrkaeva O.S., Arzamastsev E.V., Terekhova O.A., Afanasieva E.Yu., Levitskaya E.L., Kydryavtseva E.V., Polyektova V.P., Gaisinyuk T.V., Borisova E.Ya., Borisova N.Yu., Asilova N.Yu., Zubin E.M., Krylov A.V.*  
 Antiarrhythmic properties and toxicological characteristics of N-(2-(2-(dialkylamino)ethoxy)ethyl)carboxamides ... 47

*Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Chupin A.V., Zotikov A.E., Varava A.B., Ushakov A.A., Geletysyan L.G., Norvardyan A.M.*  
 Long-term outcomes of two treatment strategies for critical limb ischemia combined with coronary artery disease ..... 55

*Mironova A.I., Kropacheva E.S., Komlev A.E., Imaev T.E., Panchenko E.P.*  
 Predictors of in-hospital hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation ..... 65

*Pevzner D.V., Merkulova I.A., Komarov A.L., Arutyunyan G.K., Ushanova A.M., Shakhmatova O.O., Merkulov E.V., Chazova I.E.*  
 The impact of left atrial appendage occlusion on the rhythm control in atrial fibrillation: a prospective cohort study ..... 73

**CLINICAL REPORT**

*Rimskaya E.M., Novikov P.S., Salami H.F., Golitsyn S.P.*  
 Brugada syndrome and early repolarization syndrome: various clinical forms of J wave syndrome in one family ... 81

**INSTRUCTION FOR AUTHORS** ..... 88

## Диагностика и транскатетерные методы лечения трикуспидальной регургитации

© А.Е. КОМЛЕВ, М.А. САИДОВА, Т.Э. ИМАЕВ, Р.С. АКЧУРИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Трикуспидальная регургитация до недавнего времени не рассматривалась в качестве объекта для малоинвазивной хирургической коррекции, несмотря на доказанную роль такой клапанной патологии в ухудшении прогноза пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии. Прогресс в области транскатетерных вмешательств на аортальном и митральном клапанах обусловил растущий интерес к заболеваниям трикуспидального клапана. В статье освещаются вопросы диагностики и современной классификации трикуспидальной регургитации, а также подходы к ее транскатетерной коррекции. Кратко изложены показания к применению различных транскатетерных устройств, особенности отбора пациентов и периоперационного ведения.

**Ключевые слова:** трехстворчатый клапан, трикуспидальная регургитация, транскатетерные методы лечения.

### Информация об авторах:

Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>  
Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>  
Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>  
Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>  
**Автор, ответственный за переписку:** Комлев А.Е. — e-mail: pentatonika@bk.ru

### Как цитировать:

Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Акчурин Р.С. Диагностика и транскатетерные методы лечения трикуспидальной регургитации. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):5–15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170215>

## Diagnosis and transcatheter treatment of tricuspid regurgitation

© А.Е. КОМЛЕВ, М.А. САИДОВА, Т.Э. ИМАЕВ, Р.С. АКЧУРИН

National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

### Abstract

Until recently, tricuspid regurgitation has not been the object for minimally invasive surgical treatment despite the evidence of its negative impact on prognosis in patients with heart failure. Advances in transcatheter treatment of aortic and mitral valve disease have evoked growing interest to tricuspid valve lesions. The authors analyze the issues of diagnosis and classification of tricuspid regurgitation, as well as transcatheter treatment options. Indications for different transcatheter devices, patient selection and perioperative management are discussed.

**Keywords:** tricuspid valve, tricuspid regurgitation, transcatheter valve therapy.

### Information about the authors:

Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>  
Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>  
Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>  
Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>  
**Corresponding author:** Komlev A.E. — e-mail: pentatonika@bk.ru

### To cite this article:

Komlev AE, Saidova MA, Imaev TE, Akchurin RS. Diagnosis and transcatheter treatment of tricuspid regurgitation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170215>

## Введение

Трикуспидальная регургитация (ТР) встречается у 70—90% представителей общей популяции. Распространенность выраженной или тяжелой ТР увеличивается с возрастом и достигает 4% у пациентов 75 лет и старше, причем несколько чаще у женщин [1]. Тяжелая ТР приводит к объемной перегрузке и повышению напряжения стенки правого желудочка (ПЖ), что в свою очередь усугубляет ТР, становится причиной появления и нарастания сердечной недостаточности [2].

## Анатомия трикуспидального клапана

Трикуспидальный клапан (ТК) является самым большим из клапанов сердца и занимает наиболее вентральное положение. Несмотря на название, существует большое разнообразие анатомических вариантов строения ТК, касающихся количества и расположения дополнительных створок и их сегментов, что необходимо учитывать при планировании интервенционных вмешательств. Так, лишь в 54% случаев ТК имеет истинно трехстворчатое строение [3]. На рис. 1 представлена современная классификация морфологических типов ТК и их распространенность.

## Классификация трикуспидальной регургитации

Структурно-функциональная классификация ТР имеет важное практическое значение с позиции выбора тактики и конкретного метода транскатетерного лечения, а также в прогностическом отношении. По аналогии с митральной регургитацией выделяют первичную (органическую, дегенеративную) и вторичную (функциональную) ТР. Первичная ТР обусловлена структурным поражением аппарата ТК и наблюдается у 8—10% пациентов [4].

Наиболее часто встречается вторичная ТР, вызванная либо расширением ПЖ вследствие перегрузки объемом или давлением (например, за счет легочной гипертензии, ассоциированной с поражением левых отделов сердца), либо изолированным расширением кольца ТК в результате длительно персистирующей фибрилляции предсердий. Также описано развитие вторичной ТР вследствие «немого» ишемического повреждения при операциях с искусственным кровообращением [5].

Особую форму представляет ТР, ассоциированная с имплантируемым внутрисердечным устройством, которая развивается у 20—30% больных с установленным правожелудочковым электродом [6].

В табл. 1 приведена современная классификация ТР, предложенная F. Praz et al. в 2021 г. [7].

## Оценка степени тяжести трикуспидальной регургитации

Основным методом изучения функциональной анатомии ТК является трансторакальная и транспищеводная трехмерная эхокардиография (ЭхоКГ). Оценка степени тяжести ТР проводится с помощью цветовой и спектральной доплерографии с использованием различных количественных и полуквантитативных параметров, которые приведены в существующих рекомендациях [8, 9]. К характерным признакам тяжелой ТР относятся несмыкание створок ТК в систолу, реверсивный кровоток в печеночных венах (пульсовой доплер), треугольная форма спектра ТР (постоянно-волновой доплер). Увеличение правого предсердия и желудочка могут использоваться как дополнительные признаки, указывающие на тяжесть ТР.

Наибольшее значение для оценки степени ТР имеют такие количественные параметры, как анатомическая площадь регургитирующей струи (vena contracta), функциональная эффективная площадь устья регургитирующей

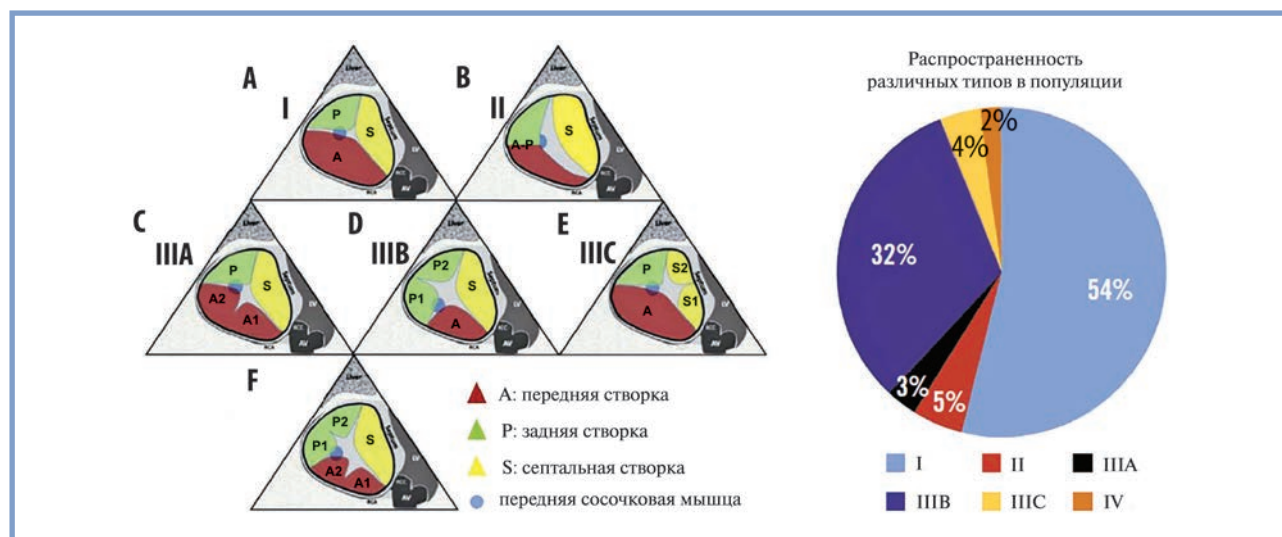


Рис. 1. Классификация анатомических вариантов трикуспидального клапана и их распространенность в популяции (адаптировано по R.T. Hahn и соавт. [3]).

A — 3-створчатая конфигурация; B — 2-створчатая конфигурация; C, D, E — 4-створчатая конфигурация; F — 5-створчатая конфигурация.

Fig. 1. Classification of anatomical types of tricuspid valve and their prevalence (modified from R.T. Hahn et al. [3]).

A — tricuspid type; B — bicuspid type; C, D, E — quadricuspid type; F — five-cuspid type.

Таблица 1. Морфофункциональная классификация трикуспидальной регургитации (адаптировано по F. Praz и соавт. [7])

Table 1. Morphofunctional classification of tricuspid regurgitation (modified from F. Praz et al. [7])

Тип ТР	Патология створок	Механизм развития	Этиология	Особенности ЭхоКГ-картины
Первичная ТР	+	Недостаточная коаптация створок вследствие их избыточной, или ограниченной подвижности, или перфорации	Карпантье тип I: врожденная; эндокардит. Карпантье тип II: миксоматозная дегенерация; фиброэластический дефицит (дисплазия); травма; ятрогенное повреждение (биопсия). Карпантье тип IIIA: карциноид; ревматизм; лучевая терапия; опухоли; сенильная кальцификация	Характерные <b>структурные аномалии створок</b> . Подвижность створок может быть различной (все типы Карпантье). Правые камеры сердца и кольцо ТК обычно расширены (за исключением случаев острой ТР)
Атриальная	—	Дилатация полости правого предсердия и фиброзного кольца ТК	Вторичная ТР Карпантье тип I: фибрилляция предсердий; сенильная эктазия фиброзного кольца ТК; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	Значительное <b>расширение кольца ТК</b> . Натяжение створок ТК выражено минимально или отсутствует (кроме поздних стадий). Подвижность створок ТК сохранена. Значительное расширение правого предсердия. Правый желудочек нормальных размеров (кроме поздних стадий)
Желудочковая	—	Дилатация/дисфункция правого желудочка с натяжением хорд и расширением кольца ТК	Карпантье тип IIIB: патология левых отделов сердца; легочная гипертензия; инфаркт правого желудочка; кардиомиопатия с вовлечением правого желудочка	Значительное <b>натяжение (тетеринг) створок ТК</b> . Подвижность створок ограничена. Расширение правого желудочка, правого предсердия и кольца ТК
Связанная с эндокардиальным электродом	—/+	Прижатие створки электродом; натяжение створки/хорды; перфорация створки	Электрод в правом желудочке	Подвижность створок может быть различной (все типы Карпантье)

Примечание. ТК — трикуспидальный клапан; ТР — трикуспидальная регургитация; ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 2. Современная классификация трикуспидальной регургитации по степени тяжести (адаптировано по F. Fortuni и соавт. [13])

Table 2. Modern classification of tricuspid regurgitation severity (modified from F. Fortuni et al. [13])

Критерий	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая	Тотальная
Vena contracta (биплан), мм	<3	3—6,9	7—13	14—20	≥21
EROA, мм <sup>2</sup>	<20	20—39	40—59	60—79	≥80
3D-vena contracta, мм <sup>2</sup>	<75	<75	75—94	95—114	≥115

Примечание. EROA — эффективная площадь устья струи трикуспидальной регургитации.

струи (EROA) и объем регургитации (RVol). Ширина vena contracta ≥7 мм, как правило, указывает на тяжелую ТР, хотя некоторые авторы предлагают использовать пороговое значение 9 мм (средняя арифметическая из полученных в 2 ортогональных проекциях измерений) [10]. Поскольку из-за сложной пространственной конфигурации ТК определение vena contracta в двумерном режиме не всегда является надежным критерием тяжести ТР, вспомогательным инструментом может служить трехмерное исследование с цветовым картированием (3D-vena contracta).

Общепринятыми критериями тяжелой ТР считается также EROA ≥0,4 см<sup>2</sup> и RVol ≥45 мл [9, 10], которые ассоциируются с плохим отдаленным прогнозом. У пациентов, являющихся кандидатами на транскатетерное лечение,

зачастую площадь регургитирующей струи в несколько раз превышает указанное значение, что стало основанием для выделения дополнительных степеней тяжелой ТР, а именно очень тяжелой (massive) и тотальной (torrential), прогностическое значение которых максимально неблагоприятно [11]. Так, тотальная ТР с EROA >0,7 см<sup>2</sup> характеризуется достоверно худшей выживаемостью по сравнению с «тяжелой» ТР (0,4 см<sup>2</sup> > EROA < 0,7 см<sup>2</sup>) [12]. Таким образом, редукция ТР с V до III степени до умеренной может клинически и прогностически быть более значимым, чем формальное уменьшение ТР с тяжелой до умеренной согласно определениям старой классификации. Новая классификация тяжести ТР с выделением 5 степеней приведена в **табл. 2**.



В случае сомнительного или неопределенного результата оценки ТР по данным ЭхоКГ дополнительную диагностическую информацию могут предоставить такие методы визуализации, как магнитно-резонансная томография (оценка размеров и функции ПЖ и миокардиального фиброза), коронарная ангиография (проходимость правой коронарной артерии), мультиспиральная компьютерная томография сердца высокого разрешения (геометрия и топография кольца ТК, выбор оптимальной флюороскопической позиции для транскатетерного вмешательства).

### Отбор и подготовка пациентов для транскатетерных вмешательств на трикуспидальном клапане

Тяжелая ТР возникает при различных патологических состояниях и заболеваниях, однако можно выделить синдромальные «группы риска»: заболевания левых отделов сердца, фибрилляция и трепетание предсердий, прекапиллярная легочная гипертензия, вмешательства на митральном клапане в анамнезе, имплантированный правожелудочковый электрод. При наличии у пациентов с вышеперечисленной патологией проявлений застойной сердечной недостаточности следует проводить активный скрининг с целью выявления потенциальных кандидатов для транскатетерного лечения ТР тяжелой степени. При ее подтверждении дальнейшее углубленное обследование, включающее всестороннюю ЭхоКГ-оценку и при необходимости катетеризацию левых и правых отделов сердца, должно осуществляться в экспертных кардиохирургических центрах.

Более чем 90% пациентов с клинически значимой ТР не получают специфического (инвазивного) лечения из-за длительно существовавшей точки зрения о том, что степень ТР уменьшается после лечения заболеваний левого сердца. Однако в действительности у четверти больных, перенесших операцию на открытом сердце, ТР персистирует и даже усугубляется [5, 14]. В то же время летальность после изолированного открытого вмешательства по поводу тяжелой ТР остается достаточно высокой (9–20%) в значительной степени из-за позднего обращения за хирургической помощью [15–17]. С другой стороны, по сообщениям некоторых авторов, у более молодых пациентов с сохраненной функцией ПЖ результаты хирургической коррекции ТР достаточно благоприятны, а отдаленная выживаемость достоверно выше, чем в группе оптимальной медикаментозной терапии [18, 19].

Подход к лечению тяжелой ТР в первую очередь должен включать в себя коррекцию потенциально обратимых патологических факторов (например, попытка восстановления синусового ритма при наличии фибрилляции предсердий, оптимизация медикаментозной терапии сердечной недостаточности и легочной гипертензии). Особенно важно добиться максимально возможного устранения застойных проявлений с достижением в идеале эволюционного статуса, для чего обычно требуется использование внутривенных диуретиков. Это позволяет не только улучшить клинический статус пациента, но и может привести к уменьшению полости ПЖ, размеров фиброзного кольца и ширины несмыкания створок ТК, что облегчает выполнение транскатетерного вмешательства на ТК. Также целесообразно предпринять попытку коррекции положения или экстракции правожелудочкового электрода (при установ-

ленной роли его взаимодействия со структурами ТК в генезе ТР). При сохраняющихся показаниях к постоянной электрокардиостимуляции следует заранее предусмотреть возможность установки электрода в коронарный синус или использование эпикардиальной стимуляции.

При одновременном наличии у пациента, наряду с ТР, порока аортального или митрального клапанов первым этапом необходимо скорректировать патологию левых отделов сердца. Например, показано, что степень ТР и размеры правого желудочка уменьшаются у 40% больных через 3 мес после успешного транскатетерного лечения митральной недостаточности [20]. После первого этапа инвазивного лечения (так же, как и после интенсификации медикаментозной терапии) необходимо провести повторную оценку степени ТР и анатомических параметров, имеющих значение для планирования транскатетерного вмешательства, согласно протоколу предоперационной визуализации.

Показания к любому виду интервенции на ТК должны, помимо анатомических критериев, обязательно учитывать клинический и гемодинамический статус пациента на момент скрининга, выраженность поражения органов-мишеней, количественную оценку хирургического риска, что в совокупности определяет послеоперационный прогноз. «Идеальный» кандидат — это пациент с сохраняющимися симптомами застойной сердечной недостаточности, несмотря на активную диуретическую терапию, у которого при этом относительно сохранена сократительная способность обоих желудочков, отсутствуют прекапиллярный компонент легочной гипертензии и выраженные нарушения функции почек и печени. К сожалению, в реальной клинической практике такие пациенты с изолированной тяжелой ТР встречаются нечасто. У больных же с развернутой бивентрикулярной недостаточностью, выраженной прекапиллярной легочной гипертензией и органной недостаточностью (дыхательной, почечно-печеночной и др.) вмешательство на ТК, в том числе транскатетерное, скорее всего, окажется бесполезным, особенно при вероятной продолжительности предстоящей жизни менее 1 года.

### Существующие подходы и устройства для транскатетерных вмешательств на трикуспидальном клапане

Предлагаемые подходы к транскатетерному лечению ТР в целом аналогичны методам, используемым для коррекции митральной недостаточности: пластика створок «край-в-край», прямая аннулопластика, транскатетерное протезирование ТК. Методом, применимым исключительно к ТК, является гетеротопическая имплантация клапана в полую вену. По сравнению с вмешательствами на митральном клапане лечение ТР сопряжено с большими техническими трудностями в силу более сложной визуализации, значительного разнообразия анатомических вариантов строения ТК, характеризующегося более тонкими створками и большей зоной их несмыкания.

Существующая доказательная база по лечению ТР значительно меньше, чем для вмешательств на аортальном и митральном клапанах, тем не менее увеличивается количество данных об эффективности транскатетерных вмешательств. В некоторых когортных исследованиях использование различных устройств для транскатетерной кор-

рекции тяжелой ТР у пациентов высокого хирургического риска или неоперабельных пациентов сопровождалось лучшей выживаемостью и достоверным снижением частоты повторных госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности в течение 1 года по сравнению с медикаментозной терапией [21, 22]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 г. впервые упомянута возможность использования транскатетерной пластики ТК «край-в-край» при вторичной ТР у неоперабельных пациентов при условии соответствия анатомическим критериям и ожидаемом улучшении выживаемости или качества жизни (класс рекомендаций Пв, уровень доказательности С) [23].

Реализация физиологических эффектов уменьшения ТР при транскатетерных вмешательствах делится на острую и отсроченную фазу. В остром периоде внезапное уменьшение преднагрузки ПЖ сочетается с временным возрастанием его постнагрузки, при этом напряжение стенки ПЖ сначала снижается, а затем нормализуется параллельно с уменьшением его конечно-диастолического размера. В отсроченную фазу происходит постепенное обратное структурное и функциональное ремоделирование ПЖ с улучшением его сократительной функции [24].

#### Пластика «край в край»

Первые транскатетерные вмешательства на ТК выполнялись с использованием системы для транскатетерной краевой пластики митрального клапана MitraClip у неоперабельных пациентов в качестве клинического эксперимента [25–27]. В ретроспективном исследовании С. Besler et al. изучили результаты краевой пластики ТК у 117 пациентов и определили следующие предикторы технического успеха имплантации клипс на основании однофакторного регрессионного анализа: EROA <0,6 см<sup>2</sup>, VC <11 мм, площадь тентинга <2,1 см<sup>2</sup>, центральная или антеросептальная локализация регургитирующей струи и ширина зоны несмыкания створок ≤7,2 мм. В мультифакторном анализе независимыми предикторами успеха имплантации оказались лишь 2 последних параметра. При ширине дефекта коаптации 10 мм и более технический успех был достигнут лишь у трети пациентов [28].

В регистрационном исследовании TriValve, включившем 249 пациентов очень высокого риска с тяжелой ТР, у 77% удалось достигнуть уменьшения степени ТР до ≤2. При этом технический неуспех оказался независимым предиктором летальности в течение 1 года, которая составила 20%. К факторам, ассоциированным с техническим неуспехом, авторы отнесли эксцентричное направление струи регургитации и чрезмерную величину дефекта коаптации створок и размеров фиброзного кольца ТК [29].

В настоящее время в Европе зарегистрировано 2 устройства, разработанные специально для лечения ТР: TriClip (Abbott Vascular, США) и PASCAL (Edwards Lifesciences, США).

Система TriClip отличается от соответствующей митральной системы более укороченным направляющим катетером и наличием дополнительной (септолateralной) плоскости движения, что облегчает манипуляции на ТК. В ранних наблюдательных исследованиях с использованием системы TriClip наблюдали обратное ремоделирование правого желудочка, увеличение сердечного выброса, снижение исходно повышенного уровня печеночных ферментов у пациентов с симптомной ТР [30–32].

В продолжающемся контролируемом рандомизированном исследовании TRILUMINATE из 85 включенных пациентов с ТР III–V степени у 71% достигнуто стойкое уменьшение ТР до II степени и ниже — при наблюдении в течение 1 года, сопровождающееся клиническим улучшением (83% пациентов в I–II функциональном классе NYHA) и снижением частоты повторных госпитализаций на 40%. Кроме того, отмечено увеличение среднего расстояния, пройденного в ходе теста с 6-минутной ходьбой, на 31±10,2 м, улучшение качества жизни на 20±2,6 пунктов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией. После операции фиксировались изменения геометрии и функции правых отделов сердца, свидетельствующие о процессе обратного ремоделирования: значительное уменьшение размеров правых отделов сердца и улучшение систолической функции правого желудочка. Так, через 1 год наблюдения конечно-диастолический размер ПЖ снизился с 5,28±0,07 до 4,79±0,08 см ( $p<0,0001$ ), а систолическая экскурсия плоскости кольца ТК (TAPSE) возросла с 1,44±0,03 до 1,59±0,4 см ( $p=0,0002$ ). Смертность от всех причин в течение 1 года оказалась равной 7,1%, сердечно-сосудистая смертность — 4,8%. У пациентов с уменьшением степени ТР до I–II степени через 30 дней ассоциировалось с 3-кратным снижением достижения комбинированной конечной точки (смертность + госпитализация по поводу сердечной недостаточности) через 1 год по сравнению с пациентами без достаточной редукции ТР (8,8% против 24,5%). При этом у пациентов с непосредственным техническим успехом пластики ТК летальных исходов в течение 6 мес после вмешательства не было [33]. При транскатетерной краевой пластике ТК чаще, чем при аналогичном вмешательстве на митральном клапане, отмечается прикрепление клипсы только к одной створке (7,7% в исследовании TRILUMINATE). При использовании первого поколения клипс неудача процедуры также ассоциировалась с шириной дефекта коаптации створок более 7–10 мм и неантеросептальным расположением струи ТР [34]. Клипса следующего поколения ХТР за счет большей длины плеча (на 3 мм по сравнению с клипсой NTR) позволяет добиться удовлетворительного результата при ширине дефекта ≤8,4 мм [35]. Внедрение устройств последне-

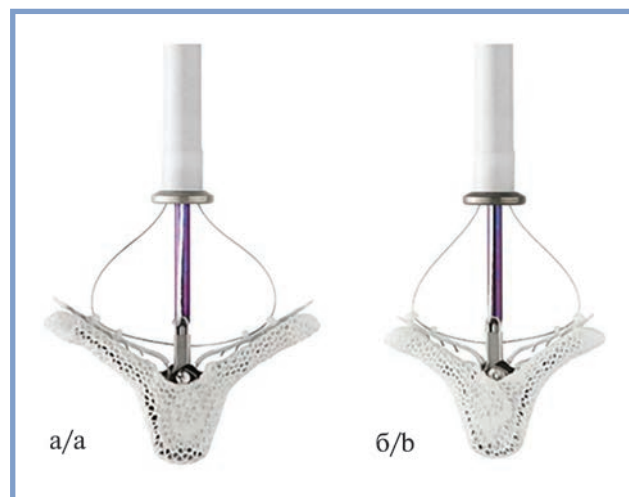


Рис. 2. Клипсы на створки трикуспидального клапана. а — клипса нового поколения ХТ; б — клипса предыдущей генерации NT.  
Fig. 2. Devices for tricuspid valve clipping. a — new-generation clip XT; b — NT clip of previous generation.

го поколения TriClip Gen 4 (рис. 2) дает возможность осуществлять независимый захват створок обеими плечами клипсы, что еще больше анатомически расширяет границы применимости метода.

Сопоставимые результаты получены с использованием другой системы для краевой пластики — PASCAL, опыт применения которой пока ограничен, однако с внедрением нового поколения устройства ожидается быстрый рост количества процедур [36]. Недавно был опубликован первый опыт успешной имплантации еще одного аналогичного устройства DragonFly, разработанного в КНР, пациенту крайне высокого риска [37].

### Прямая аннулопластика

Первым транскатетерным устройством, получившим в 2021 г. разрешение Совета Европы для использования в лечении ТР, стала система для прямой аннулопластики Cardioband (США), первоначально разработанная для лечения митральной недостаточности (рис. 3).

Результаты регистрационного исследования TRI-REPAIR продемонстрировали уменьшение ТР до I—II степени у 76, 73 и 72% пациентов через 30 дней, 6 и 24 мес соответственно, при этом более 80% пациентов к концу периода наблюдения оставались в I—II функционального класса сердечной недостаточности по NYHA. Несмотря на заявленный 100% успех имплантации, летальность в течение 1 года составила 16,7%, через 2 года — 26,7% [38]. В другом опубликованном исследовании TriBAND показано уменьшение септо-латерального диаметра фиброзного кольца ТК на 20%, сопровождавшееся изменением степени ТР до умеренной и ниже у 69% оперированных пациентов. Следует отметить, что в обоих исследованиях по прямой аннулопластике пациенты имели большую эффективную площадь устья регургитирующей струи, чем в исследовании TRILUMINATE (TRI-REPAIR  $0,79 \pm 0,51 \text{ см}^2$ , TriBand  $0,76 \pm 0,48 \text{ см}^2$ , TRILUMINATE  $0,65 \pm 0,03 \text{ см}^2$ ), что отражает большую степень тяжести ТР и, возможно, отчасти объясняет более высокий уровень летальности.

Специфическими осложнениями имплантации устройств для прямой аннулопластики являются повреждение правой коронарной артерии, перфорация и/или окклюзия которой на ранних этапах внедрения метода отме-

чалась в 15% случаев [39]. Профилактика этого осложнения основывается на тщательном отборе пациентов и детальном предоперационном планировании с учетом особенностей коронарной анатомии.

Исторический интерес представляет пионерская работа J. Schofer и соавт., выполнивших трансюгулярную шовную пликацию кольца ТК у 89-летней пациентки с тяжелой вторичной ТР с хорошим непосредственным гемодинамическим результатом [40]. Другие системы для аннулопластики ТК: Millipede ring, MIA-T system (США) находятся на начальной стадии изучения возможности клинического использования [7].

### Транскатетерное протезирование трикуспидального клапана

Имплантация человеку транскатетерного протеза ТК была впервые выполнена в 2017 г. с использованием системы NaviGate (США) для трансатриального доступа с помощью доставляющего катетера 42F. В исследование были включены 30 больных с тяжелой ТР, непосредственный технический успех вмешательства составил 87%, конверсия в открытую операцию понадобилась в 5% случаев, потребность в инотропной поддержке отмечалась у 57% больных, значимые нарушения проводимости — у 10%. Госпитальная летальность — 10% [41].

Еще одна система для трансатриальной имплантации ТК, имеющая диаметр 32F — протез LuX-Valve (КНР), который «заякоривается» к межжелудочковой перегородке и передней створке ТК. В начальной серии из 46 операций только в 1 случае не достигнут технический успех имплантации по причине фатальной перфорации ПЖ. Общая госпитальная летальность составила 13% [42].

Очевидно, что использование торакотомии для трансатриального доступа сопряжено с увеличением хирургического риска, что обуславливает потребность в разработке устройств с трансфеморальной системой доставки, в ряду которых предложено несколько транскатетерных протезов ТК.

Клапан EVOQUE (США) имплантируется посредством трансфеморального доступа 28Fг и представлен размерным рядом 44, 48 и 52 мм (рис. 4). В многоцентровом наблюдательном исследовании у 25 пациентов крайне высокого

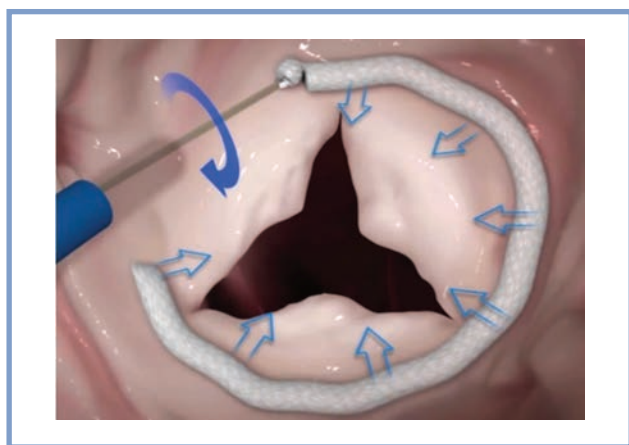


Рис. 3. Система для транскатетерной прямой аннулопластики Cardioband.

Fig. 3. Transcatheter direct annuloplasty with Cardioband.



Рис. 4. Транскатетерный клапан для имплантации в трикуспидальную позицию EVOQUE.

Fig. 4. Artificial heart valve EVOQUE for transcatheter tricuspid valve implantation.

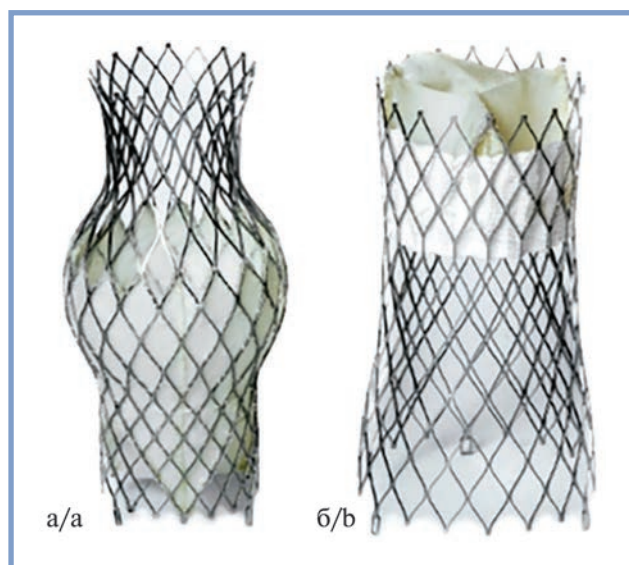
риска успех имплантации составил 92% с уменьшением степени ТР до минимальной у всех больных. Потребность в имплантации постоянного электрокардиостимулятора составила 8%, не было случаев послеоперационной смерти, миграции протеза и коронарных осложнений. Общая 30-дневная летальность от всех причин составила 3,8% [43]. В настоящее время использование протеза для транскатетерного лечения ТР EVOQUE изучается в одноцентровом несравнительном исследовании безопасности TRISCEND (NCT04221490), включающем 200 пациентов, и в крупном (775 больных) рандомизированном исследовании с группой медикаментозного контроля TRISCEND II (NCT04482062).

Единичный опыт использования у человека существует для трансфеморальной имплантации клапанов Intrepid (США), Cardiovalve (Израиль), Топаз (Германия), а также одностворчатого протеза Trisol (Израиль) с трансюгулярной имплантацией.

Наконец, продолжает накапливаться положительный опыт трансфеморальной имплантации второго протеза по методу «клапан в клапан» по поводу структурной дегенерации ранее установленного хирургического биопротеза [44]. Данные вмешательства характеризуются высоким профилем безопасности и удовлетворительными ближайшими и средне-отдаленными гемодинамическими результатами, и в настоящее время эта методика внедрена также и в России [45].

#### Гетеротопическая имплантация клапана в полую вену

Гетеротопическая имплантация транскатетерного клапана в нижнюю или обе полые вены позволяет уменьшить проявления венозного застоя по большому кругу кровообращения в случаях, когда прямые транскатетерные методы лечения ТР неприменимы в силу анатомических ограничений, а традиционный хирургический подход неприемлем по причине высокого риска.



**Рис. 5.** Транскатетерные протезы для гетеротопической имплантации в полые вены.

а — для имплантации в верхнюю полую вену; б — для имплантации в нижнюю полую вену.

**Fig. 5.** Transcatheter bioprostheses for heterotopic bicaval implantation.

a — prosthesis for implantation into superior vena cava; b — implantation into inferior vena cava.

Система TricValve (Австрия) представляет собой 2 протеза, раздельно устанавливаемых в верхнюю и нижнюю полые вены посредством трансвенозного доступа (рис. 5). Опубликован результат успешного использования данной системы у 1 пациента с сохранением гемодинамического результата в виде уменьшения ТР от тяжелой до умеренной степени через 3 мес [46]. Целью продолжающегося одноцентрового исследования TRICUS (NCT03723239) является оценка безопасности и эффективности имплантации устройства TricValve на сроке до 6 мес.

Вторым из находящихся на стадии клинического изучения является устройство TRICENTO (Германия), состоящее из бикавального индивидуально изготавливаемого стент-графта с двустворчатым запирающим элементом, позиционируемым в правом предсердии. Опыт применения данной системы также ограничен отдельными наблюдениями.

Основными анатомическими ограничениями методики интракавальной имплантации устройств для симптоматического лечения ТР считаются максимальный диаметр нижней полой вены 43 мм и расстояние от ее устья до места впадения печеночных вен не менее 10 мм. Следует помнить, что при паллиативном варианте гемодинамической коррекции сохраняются объемная перегрузка ПЖ и вентрикулизиация правого предсердия, играющие основную роль в прогрессировании ТР. Учитывая отсутствие отдаленных результатов, использование данного подхода не может быть рекомендовано для широкого клинического применения.

Наиболее существенные анатомические критерии отбора пациентов для транскатетерных вмешательств на ТК с использованием различных устройств перечислены в табл. 3.

### Вопросы послеоперационного ведения пациентов

Транскатетерная имплантация ТК, как и прочие эндоваскулярные и открытые вмешательства по поводу структурной патологии сердца, подразумевает периоперационную антибиотикопрофилактику. Также должна проводиться пожизненная профилактика инфекционного эндокардита в ситуациях, предусмотренных национальными рекомендациями по ведению пациентов с протезированными клапанами сердца, причем целесообразно использование антибиотиков даже при вмешательствах меньшей инвазивности, чем в случае вмешательства на клапанах левых отделов сердца, поскольку риск бактериемии в венозном русле кровообращения более высок.

Оптимальная антитромботическая терапия после транскатетерных вмешательств на ТК не разработана, поэтому по аналогии с клипированием митрального клапана у пациентов с синусовым ритмом рекомендуется двойная антиагрегантная терапия (аспирин + клопидогрель) в течение 1 мес с последующей постоянной монотерапией аспирином. При наличии определенных показаний к антикоагулянтной терапии, в частности, фибрилляции предсердий, распространенность которой среди пациентов с тяжелой ТР достигает 70%, после операции возобновляется постоянный прием антагонистов витамина К или новых оральных антикоагулянтов.

Режим активной диуретической терапии следует поддерживать в течение не менее 3 мес после вмешательства

Таблица 3. Анатомические критерии отбора пациентов для различных транскатетерных методов лечения трикуспидальной регургитации (адаптировано из F. Praz и соавт. [7])

Table 3. Anatomy-based patient screening for transcatheter treatment of tricuspid regurgitation using different techniques (modified from F. Praz et al. [7])

Методика	Благоприятная анатомия	Допустимая анатомия	Неблагоприятная анатомия
Пластика створок «край в край» с устройством	Ширина зоны несмыкания створок $\leq 7,2$ мм. Переднесептальная локализация регургитирующей струи. Трехстворчатая морфология ТК (тип I)	Ширина зоны несмыкания створок 7,2—8,5 мм. Заднесептальная локализация регургитирующей струи. Морфология ТК типа II—IV. Наличие правожелудочкового электрода (без взаимодействия со створкой ТК)	Ширина зоны несмыкания створок $>8,5$ мм. Утолщение/укорочение створок/перфорация створок различного генеза Переднесептальная локализация регургитирующей струи. Плотные хорды с выраженным натяжением створок. Прижатие створки ТК правожелудочковым электродом. Неблагоприятная ангуляция для позиционирования устройства
Прямая аннулопластика	Дилатация кольца ТК как основной механизм ТР. Незначительное натяжение створок (высота тетеринга $<0,76$ см, площадь $<1,63$ см <sup>2</sup> , 3D объем $<2,3$ мл). Центральная струя регургитации. Достаточная зона для фиксации устройства	Умеренное натяжение створок (высота тетеринга 0,76—1,0 см, площадь 1,63—2,5 см <sup>2</sup> , 3D объем 2,3—3,5 мл). Наличие правожелудочкового электрода (без взаимодействия со створкой ТК)	Диаметр кольца ТК превышает максимальный размер устройства. Выраженное натяжение створок (высота тетеринга $>1,0$ см, 3D объем $>3,5$ мл)э Близость правой коронарной артерии к плоскости фиброзного кольца ТКэ Прижатие створки ТК правожелудочковым электродом
Транскатетерная имплантация в трикуспидальную позицию	Хирургический биопротез или кольцо в трикуспидальной позицииэ Утолщение/укорочение створок/. Наличие правожелудочкового электрода (без взаимодействия со створкой ТК). Любая морфология ТК	Прижатие створки ТК правожелудочковым электродом. Очень широкая зона несмыкания створок	Диаметр кольца ТК превышает максимальный размер устройства. Неблагоприятная ангуляция для позиционирования устройства. Выраженная дисфункция правого желудочка
Гетеротопическая имплантация клапана в полую вену	Подходящий диаметр и расстояние между устьями полых вен. Противопоказания к ортотопической имплантации протеза ТК	-	Расстояние между правым предсердием и устьями печеночных вен $<10$ —12 мм. Высокая легочная гипертензия и давление в правом предсердии (риск перелома стентов в полых венах)

Примечание. ТК — трикуспидальный клапан; ТР — трикуспидальная регургитация.

до достижения максимально возможного обратного ремоделирования ПЖ. Однако у пациентов с развитием в 1—2 сут после операции полиурией, обусловленной увеличением сердечного выброса, и соответствующим уменьшением выраженности венозного застоя, а также у больных с развитием ортостатической гипотензии или почечной недостаточности необходима деэскалация мочегонной терапии. Несмотря на отсутствие достаточных клинических доказательств, весьма вероятно, что после коррекции тяжелой ТР целесообразно рассмотреть дополнительное назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа в расчете на диуретический и нефропротективный эффект препаратов этого класса.

Необходимость постоянной коррекции медикаментозной терапии определяет потребность в регулярных амбулаторных визитах: обычно через 1, 6, 12 мес рекомендуется проводить физикальное обследование пациентов, оценку толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой, эргометрию, определение пикового потребления кислорода), лабораторный мониторинг показателей функции почек, печени и концентрацию N-концевого предшественника предсердного натрийуретического пептида. Однако ведущим инструментом послеоперационного наблюдения является ЭхоКГ. Помимо стандартного протокола рекомендуется использовать

дополнительные модальности для динамической оценки функции ПЖ. Так, например, показатель систолической функции TAPSE не показал своей прогностической значимости после транскатетерной пластики ТК [47], тогда как определение глобальной продольной деформации миокарда с использованием технологии speckle tracking привлекает все большее внимание [48].

## Заключение

За последние 10 лет произошел существенный переосмотр взглядов на патологию ТК, в отношении которого стало использоваться понятие «незаслуженно забытый клапан», подразумевающее, что в течение длительного периода проблеме ТР уделялось значительно меньшее внимание, чем порокам митрального и аортального клапанов [49]. Не вызывает сомнений самостоятельное прогностическое значение тяжелой ТР, которое не зависит от коморбидного статуса, легочной гипертензии и наличия патологии левых отделов сердца, однако, несмотря на это, специфическую терапию получает лишь подавляющее меньшинство пациентов [50]. В свете новых представлений о строении и функции ТК, особенностях патофизиологии и важной прогностической роли ТР для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, значительная доля кото-

рых характеризуется высоким и крайне высоким хирургическим риском, возрастает значение транскатетерных методов лечения. Трансляция опыта транскатетерной хирургии митрального клапана на вмешательства по поводу патологии ТК позволяет рассчитывать на быстрое разви-

тие этих технологий и в первую очередь метода пластики створок «край в край».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:433-442. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.014>
- Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term outcomes. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2020;21:157-165. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez216>
- Hahn RT, Weckbach LT, Noack T, Hamid N, Kitamura M, Bae R, Lurz P, Kodali SK, Sorajja P, Hausleiter J, Nabauer M. Proposal for a Standard Echocardiographic Tricuspid Valve Nomenclature. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14:1299-1305. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.01.012>
- Arsalan M, Walther T, Smith RL, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *European Heart Journal*. 2017;38:634-638. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv487>
- Song H, Kim MJ, Chung CH, Choo SJ, Song MG, Song JM, Kang DH, Lee JW, Song JK. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart*. 2009;95:931-936. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.152793>
- Anvardeen K, Rao R, Hazra S, Hay K, Dai H, Stoyanov N, Birnie D, Dwivedi G, Chan KL. Prevalence and Significance of Tricuspid Regurgitation Post-Endocardial Lead Placement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:562-564. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.009>
- Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, Senni M, von Bardeleben RS, Nickenig G, Hausleiter J, Mangieri A, Zamorano JL, Prendergast BD, Maisano F. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *Eurointervention*. 2021;17:791-808. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00695>
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pieard LA, Badano L, Zamorano JL. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2013;14:611-644. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Sherman S, Thavandiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30:303-371. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
- Dahou A, Ong G, Hamid N, Avenatti E, Yao J, Hahn RT. Quantifying Tricuspid Regurgitation Severity: A Comparison of Proximal Isovelocity Surface Area and Novel Quantitative Doppler Methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:560-562. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.007>
- Kebed KY, Addetia K, Henry M, Yamat M, Weinert L, Besser SA, Mor-Avi V, Lang RM. Refining Severe Tricuspid Regurgitation Definition by Echocardiography with a New Outcomes-Based «Massive» Grade. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33:1087-1094. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.05.007>
- Peri Y, Sadeh B, Sherez C, Hochstadt A, Biner S, Aviram G, Ingbir M, Nachmany I, Topaz G, Flint N, Keren G, Topilsky Y. Quantitative assessment of effective regurgitant orifice: impact on risk stratification, and cut-off for severe and torrential tricuspid regurgitation grade. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2020;21:768-776. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez267>
- Fortuni F, Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, De Ferrari GM, Knuuti J, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Prognostic Implications of a Novel Algorithm to Grade Secondary Tricuspid Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14:1085-1095. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.12.011>
- Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, Kim HK, Park JS, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *American Heart Journal*. 2008;155:732-737. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.010>
- Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:2953-2960. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.039>
- Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, Eggenspieler F, Viau F, Riant E, Mbaki Y, Bohbot Y, Eyharts D, Senage T, Dubrulle H, Nicol M, Doguet F, Nguyen V, Coisne A, Le Tourneau T, Lavie-Badie Y, Tribouilloy C, Donal E, Tomasi J, Habib G, Selton-Suty C, Raffoul R, Lung B, Obadia JF, Messika-Zeitoun D. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *European Heart Journal*. 2020;41:4304-4317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa643>
- Reddy YNV, Nishimura R. Intervening for tricuspid regurgitation: uncertainties in a heterogeneous syndrome. *Heart*. 2019;105:1770-1772. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315624>
- Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, Grayburn PA, Vasudevan A, George TJ, DiMaio JM, Hutcheson KA, Brinkman W, Szerlip M, Moore DO, Mack MJ. Outcomes of Isolated Tricuspid Valve Surgery Have Improved in the Modern Era. *The Annals Thoracic Surgery*. 2019;108:11-15. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.03.004>
- Kadri AN, Menon V, Sammour YM, Gajulapalli RD, Meenakshisundaram C, Nusairat L, Mohanany D, Hernandez AV, Navia J, Krishnaswamy A, Griffin B, Rodriguez L, Harb SC, Kapadia S. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart*. 2019;105:1813-1817. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315004>
- Kavsur R, Iliadis C, Spieker M, Brachtendorf BM, Tiyerili V, Metzke C, Horn P, Baldus S, Kelm M, Nickenig G, Pfister R, Westenfeld R, Becher MU. Fate of Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *Euro Intervention*. 2021;17(10):827-834. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-01094>
- Schlotter F, Miura M, Kresoja KP, Alushi B, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Besler C, Biasco L, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Estevez-Loureiro R, Fam N, Gavazzoni M, Himbert D, Ho EC, Juliard JM, Kalbacher D, Kaple R, Kreidel F, Latib A, Lubos E, Ludwig S, Mehr M, Monivas V, Nazif TM, Nickenig G, Pedrazzini G, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Rommel KP, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Unterhuber M, Vahanian A, von Bardeleben RS, von Roeder M, Webb JG, Weber M, Wild MG, Windecker S, Zuber M, Hausleiter J, Maisano F, Leon MB, Hahn RT, Lauten A, Taramasso M, Lurz P. Outcomes of transcatheter tricuspid valve intervention by right ventricular function: a multicentre propensity-matched analysis. *Eurointervention*. 2021;17:343-352. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00191>
- Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntané-Carol G, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter Versus Medical Treatment of

- Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:2998-3008. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.028>
23. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freeman-antle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43(7):561-632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
  24. Rommel KP, Besler C, Noack T, Blazek S, von Roeder M, Fengler K, Ender J, Gutberlet M, Desch S, Borger MA, Thiele H, Lurz P. Physiological and clinical consequences of right ventricular volume overload reduction after transcatheter treatment for tricuspid regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;12:1423-1434. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.042>
  25. Hammerstingl C, Schueler R, Malasa M, Werner N, Nickenig G. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the MitraClip system. *European Heart Journal*. 2016;37:849-853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv710>
  26. Braun D, Nabauer M, Massberg S, Hausleiter J. Transcatheter Repair of Primary Tricuspid Valve Regurgitation Using the MitraClip System. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9:153-154. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.05.020>
  27. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, Rudolph V, Friedrichs K, Maisano F, Taramasso M, Fam N, Bianchi G, Bedogni F, Denti P, Alfieri O, Latib A, Colombo A, Hammerstingl C, Schueler R. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation*. 2017;135:1802-1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024848>
  28. Besler C, Orban M, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, Borger M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P. Predictors of procedural and clinical outcomes in patients with symptomatic tricuspid regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge repair. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11:1119-1128. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.002>
  29. Mehr M, Taramasso M, Besler C, Ruf T, Connelly KA, Weber M, Yzeiraj E, Schiavi D, Mangieri A, Vaskelyte L, Alessandrini H, Deuschl F, Brugger N, Ahmad H, Biasco L, Orban M, Deseive S, Braun D, Rommel KP, Pozzoli A, Frerker C, Nábauer M, Massberg S, Pedrazzini G, Tang GHL, Windercker S, Schäfer U, Kuck KH, Sievert H, Denti P, Latib A, Schofer J, Nickenig G, Fam N, von Bardeleben S, Lurz P, Maisano F, Hausleiter J. 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:1451-1461. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.019>
  30. Orban M, Braun D, Deseive S, Stolz L, Stocker TJ, Stark K, Stremmel C, Orban M, Hagl C, Massberg S, Hahn RT, Nabauer M, Hausleiter J. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation Is Associated With Right Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Right-Sided Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:559-560. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.029>
  31. Rommel KP, Besler C, Noack T, Blazek S, von Roeder M, Fengler K, Ender J, Gutberlet M, Desch S, Borger MA, Thiele H, Lurz P. Physiological and Clinical Consequences of Right Ventricular Volume Overload Reduction After Transcatheter Treatment for Tricuspid Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Intervention*. 2019;12:1423-1434. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.042>
  32. Karam N, Braun D, Mehr M, Orban M, Stocker TJ, Deseive S, Orban M, Hagl C, Nábauer M, Massberg S, Hausleiter J. Impact of Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation on Kidney and Liver Function. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:1413-1420. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.018>
  33. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Tang GHL, Biaggi P, Ying SW, Trusty PM, Dahou A, Hahn RT, Nickenig G. TRILUMINATE Investigators. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77:229-239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.038>
  34. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, Asami M, Attinger-Toller A, Biasco L, Braun D, Brochet E, Connelly KA, Denti P, Deuschl F, Englmeier A, Fam N, Frerker C, Hausleiter J, Himbert D, Ho EC, Juliard JM, Kaple R, Kreidel F, Kuck KH, Ancona M, Lauten A, Lurz P, Mehr M, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Sievert K, Tang GHL, Tanner FC, Vahanian A, Webb JG, Windecker S, Yzeiraj E, Zuber M, Maisano F, Leon MB, Hahn RT. Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:155-165. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.022>
  35. Braun D, Rommel KP, Orban M, Karam N, Brinkmann I, Besler C, Massberg S, Nabauer M, Lurz P, Hausleiter J. Acute and short-term results of transcatheter edge-to-edge repair for severe tricuspid regurgitation using the mitraclip XTR system. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:604-605. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.11.028>
  36. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, Kipperman R, Smith R, Lim DS, Gray WA, Narang A, Pislaru SV, Koulogiannis K, Grayburn P, Fowler D, Hawthorne K, Dahou A, Deo SH, Vandrangi P, Deuschl F, Mack MJ, Leon MB, Feldman T, Davidson CJ. CLASP TR EFS Investigators. Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77:345-356. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.047>
  37. Liu X, Pu Z, Lim DS, Wang J. Transcatheter mitral valve repair in a high-surgical risk patient with severe degenerative mitral regurgitation using the novel DragonFly Transcatheter Repair device-First in man implantation in China. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2022;99(2):518-521. <https://doi.org/10.1002/ccd.29687>
  38. Nickenig G, Weber M, Schüller R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schäfer U, Deuschl F, Alessandrini H, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Montorfano M, Agricola E, Baldus S, Friedrichs KP, Deo SH, Gilmore SY, Feldman T, Hahn RT, Maisano F. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention*. 2021;16:1264-1271. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-01107>
  39. Körber MI, Landendinger M, Gerçek M, Beuthner BE, Friedrichs KP, Puls M, Baldus S, Rudolph V, Jacobshagen C, Arnold M, Pfister R. Transcatheter Treatment of Secondary Tricuspid Regurgitation With Direct Annuloplasty: Results From a Multicenter Real-World Experience. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(8):010019. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010019>
  40. Schofer J, Bijklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:1190-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.025>
  41. Navia JL, Kapadia S, Elgharably H, Harb SC, Krishnaswamy A, Unai S, Mick S, Rodriguez L, Hammer D, Gillinov AM, Svensson LG. First-in-Human Implantations of the NaviGate Bioprosthesis in a Severely Dilated Tricuspid Annulus and in a Failed Tricuspid Annuloplasty Ring. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(12):005840. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005840>
  42. Lu FL, An Z, Ma Y, Song ZG, Cai CL, Li BL, Zhou G-W, Han L, Wang J, Bai Y-F, Liu X-H, Wang J-F, Meng X, Zhang H-B, Yang J, Dong N-G, Hu S-S, Pan X-B, Cheung A, Qiao F, Xu Z-Y. Transcatheter tricuspid valve replacement in patients with severe tricuspid regurgitation. *Heart*. 2021;107(20):1664-1670. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318199>
  43. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, Ong G, Boone R, Ruf T, George I, Szerlip M, Nábauer M, Ali FM, Moss R, Bapat V, Schnitzler K, Kreidel F, Ye J, Deva DP, Mack MJ, Grayburn PA, Peterson MD, Leon MB, Hahn RT, Webb JG. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(5):501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.11.045>
  44. McElhinney DB, Cabalka AK, Aboulhosn JA, Eicken A, Boudjemline Y, Schubert S, Himbert D, Asnes JD, Salizzoni S, Bocks ML, Cheatham JP, Momenah TS, Kim DW, Schranz D, Meadows J, Thomson JDR, Goldstein BH, Ctittendon 3rd I, Fagan TE, Webb JG, Horlick E, Delaney JW, Jones TK, Shahanavaz S, Moretti C, Hainstock MR, Kenny DP, Berger F, Rihal CS, Dvir D. Valve-in-Valve International Database (VIVID) Registry. Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve Implantation for the Treatment of Dysfunctional Surgical Bioprosthetic Valves: An International, Multi-center Registry Study. *Circulation*. 2016;133(16):1582-1593. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019353>
  45. Imaev TE, Komlev AE, Romakina VV, Lepilin PM, Makeev MI, Kolegaev AS, Margolina AA, Sapelnikov OV, Fedotenkov IS, Saidova MA, Akchurin RS. Transcatheter «valve-in-valve» implantation of bioprosthesis in failed surgical tricuspid bioprosthesis (first experience in Russia). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;2:31-37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-31-37>

46. Dona C, Goliash G, Schneider M, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Transcatheter TricValve implantation for the treatment of severe tricuspid regurgitation. *European Heart Journal; Cardiovascular Imaging*. 2021;22(7):92. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa348>
47. Karam N, Mehr M, Taramasso M, Besler C, Ruf T, Connelly KA, Weber M, Yzeiraj E, Schiavi D, Mangieri A, Vaskelyte L, Alessandrini H, Deuschl F, Brugger N, Ahmad H, Ho E, Biasco L, Orban M, Deseive S, Braun D, Gavazzoni M, Rommel KP, Pozzoli A, Frerker C, Năbauer M, Massberg S, Pedrazzini G, Tang GHL, Windecker S, Schäfer U, Kuck KH, Sievert H, Denti P, Latib A, Schofer J, Nickenig G, Fam N, von Bardeleben S, Lurz P, Maisano F, Hausleiter J. Value of echocardiographic right ventricular and pulmonary pressure assessment in predicting transcatheter tricuspid repair outcome. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(10):1251-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.02.028>
48. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):008666. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008666>
49. Mascherbauer J, Maurer G. The forgotten valve: lessons to be learned in tricuspid regurgitation. *European Heart Journal*. 2010;23:2841-2843. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq303>
50. Enriquez-Sarano M, Messika-Zeitoun D, Topilsky Y, Tribouillois C, Benfari G, Michelena H. Tricuspid regurgitation is a public health crisis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(6):447-451. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.10.009>

Поступила 16.02.2022

Received 16.02.2022

Принята к печати 28.02.2022

Accepted 28.02.2022



## Эмпаглифлозин как компонент оптимальной медикаментозной терапии при хронической сердечной недостаточности

© Т.М. УСКАЧ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Обзор посвящен месту ингибитора натрий-глюкозного котранспортера II типа (SGLT2) эмпаглифлозина в составе современной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка, влияющей на прогноз заболевания. Представлены результаты клинических исследований и дополнительных анализов относительно применения эмпаглифлозина в различных клинических ситуациях. Освещены проблемы безопасности и изменения лабораторных показателей на фоне терапии эмпаглифлозином. Проанализированы аспекты влияния эмпаглифлозина на эффективность других лекарственных препаратов для лечения ХСН. Рассмотрены вопросы последовательности назначения компонентов оптимальной терапии ХСН и возможности и преимущества раннего назначения эмпаглифлозина.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, эмпаглифлозин, госпитализация, функция почек, оптимальная медикаментозная терапия.

### Информация об авторе:

Ускач Т.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>

Автор, ответственный за переписку: Ускач Т.М. — e-mail: [tuskach@mail.ru](mailto:tuskach@mail.ru)

### Как цитировать:

Ускач Т.М. Эмпаглифлозин как компонент оптимальной медикаментозной терапии при хронической сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):16–24. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702116>

## Empagliflozin as a part of optimal medical therapy for chronic heart failure

© Т.М. USKACH<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

This review is devoted to the role of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin in the treatment of chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular ejection fraction affecting the prognosis of disease. The results of clinical studies and additional analyses regarding the use of empagliflozin in various clinical situations are presented. Safety and laboratory changes following empagliflozin therapy are described. The author discusses the impact of empagliflozin on efficacy of other drugs for the treatment of CHF. Sequence of optimal medical therapy in CHF and advantages of early prescription of empagliflozin are also considered.

**Keywords:** heart failure, empagliflozin, admission, renal function, optimal drug therapy.

### Information about the authors:

Uskach T.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>

Corresponding author: Uskach T.M. — e-mail: [tuskach@mail.ru](mailto:tuskach@mail.ru)

### To cite this article:

Uskach T.M. Empagliflozin as a part of optimal medical therapy in chronic heart failure. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702116>

## Введение

В крупных клинических исследованиях по определению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным и диабетом II типа продемонстрировано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (SGLT2) оказывают положительное влияние на течение сердечной и почечной недостаточности. В частности, они значительно уменьшают риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) [1–4]. Метаанализы исследований у пациентов с сахарным диабетом II типа показали, что эти препараты снижают риск госпитализации по поводу СН и замедляют прогрессирование почечной недостаточности [5, 6].

Эмпаглифлозин стал первым ингибитором SGLT2, который поменял представления о целях назначения данного класса препаратов, показав 38%-ное снижение риска сердечно-сосудистой смерти и 35% — госпитализаций по причине СН у пациентов с сахарным диабетом II типа [1].

Всего за последние 5 лет ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (SGLT2) продемонстрировали уменьшение риска госпитализаций по поводу СН в 8 крупномасштабных исследованиях, проведенных у пациентов с сахарным диабетом II типа, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) и хронической болезнью почек (ХБП) [4, 7–13].

Это влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы непосредственно не связано с контролем гликемии и свидетельствует о преимуществах препаратов данного класса и у пациентов без диабета [14].

В 2 важнейших исследованиях, изучавших применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина при ХСН (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced), показано, что ингибирование SGLT2 снижает комбинированный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН у пациентов с ХСНнФВ с сахарным диабетом или без него [7, 8]. С целью получения достаточной статистической мощности для оценки влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или смерть от всех причин, а также определения характеристик эффективности препаратов в клинически важных подгруппах, проведен метаанализ данных клинических исследований. Первичной конечной точкой являлось время до смерти от всех причин [15]. Кроме этого оценивалось влияние лечения в заранее определенных подгруппах на комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН. Всего по сумме 2 исследований в метаанализ вошли 8474 пациента. По результатам получено снижение смертности от всех причин на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,77–0,98;  $p=0,018$ ) и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 14% (0,86, 0,76–0,98;  $p=0,027$ ) на фоне терапии ингибиторами SGLT2. Также назначение ингибиторов SGLT2 сопровождалось относительным снижением комбинированного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или первой госпитализации по поводу СН на 26% (ОР 0,74, 0,68–0,82;  $p<0,0001$ ).

С 2021 г. эти два препарата рассматриваются как неотъемлемый компонент оптимальной терапии ХСН согласно европейским и американским регламентирующим документам [16, 17].

Пациенты с ХСНнФВ имеют низкое качество жизни и высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти, особенно при сопутствующих наруше-

ниях функции почек [18]. С другой стороны, у пациентов с ХБП развитие ХСН происходит достаточно часто, и наиболее распространенной причиной летального исхода является сердечно-сосудистая смерть.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) применяются как в составе медикаментозной терапии ХСН, так для лечения альбуминурии при ХБП [19]. В обоих случаях начало лечения ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы обычно сопровождается преходящим ухудшением почечной функции, обусловленным их гемодинамическим воздействием на интрагломерулярную систему почек. В таких случаях азотемия часто препятствует титрации доз препаратов, что не позволяет достичь целевых доз, а значит лишает пациентов потенциальной пользы от оптимальной терапии ХСН. В недавних исследованиях антагонист рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ) сакубитрил/валсартан показано замедление снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как у пациентов с ХСНнФВ, так и с сохраненной ФВЛЖ [20, 21]. У ингибиторов SGLT2 эффект влияния на замедление прогрессирования почечной дисфункции был показан в клинических исследованиях и с дапаглифлозином, и с эмпаглифлозином [7, 8]. Точные механизмы, с помощью которых ингибиторы SGLT2 проявляют свои преимущества в группах пациентов с нарушениями функции почек, не полностью установлены. Однако они не могут быть непосредственно связаны с контролем уровня глюкозы и, по-видимому, обусловлены прямым кардиопротективным и нефропротективным эффектом, а также вероятна связь с действием на баланс натрия, энергетический гомеостаз и уменьшение клеточного стресса [14, 22, 23].

## Эффективность применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ

### Влияние на прогноз

Важнейшими задачами лечения пациентов с ХСН является снижение смертности и частоты госпитализаций. Именно эти прогностические показатели оценивались в первую очередь в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EMPEROR-Reduced, включившем 3730 пациентов с ХСНнФВ и II–IV функционального класса (ФК) NYHA, получавшим эмпаглифлозин или плацебо. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН) была зарегистрирована у 361 (19,4%) пациента в группе эмпаглифлозина и у 462 (24,7%) больных в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86;  $p<0,001$ ). В течение периода исследования количество пациентов, которых необходимо было пролечить эмпаглифлозином для предотвращения одного события, оказалось 19 (95% ДИ, от 13 до 37) [7]. Влияние эмпаглифлозина на наступление первичной конечной точки было одинаковым у пациентов с сахарным диабетом и без диабета на момент включения. Безусловно, этот первостепенный показатель влияния эмпаглифлозина на прогноз пациентов с ХСН является основанием для самого высокого класса рекомендаций в современных руководствах по ХСН [16, 17].

Общее количество госпитализаций по поводу СН было статистически значимо ниже в группе эмпаглифлозина

по сравнению с группой плацебо (388 и 553 соответственно, ОР 0,70; 95% ДИ 0,58—0,85;  $p < 0,001$ ) [7].

Комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН был на 25% ниже у пациентов, получавших эмпаглифлозин по сравнению с теми, кто получал плацебо, разница в первую очередь была связана с 31%-ным снижением риска госпитализации по поводу СН. Смерть от всех причин была зарегистрирована всего у 249 (13,4%) пациентов в группе эмпаглифлозина и у 266 (14,2%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77—1,10) [7]. Важно отметить, что эти преимущества наблюдались у пациентов, получавших рекомендуемую на момент начала исследования оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Сравнивая результаты исследования EMPEROR-Reduced с эмпаглифлозином с полученными ранее в очень похожем по дизайну исследовании с дапаглифлозином DAPA-HF [8, 24], можно увидеть, что в EMPEROR-Reduced было больше пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 30%, средний уровень натрийуретических пептидов был выше, число нарушений функции почек исходно более значительным [7]. По этой причине частота наступления первичной конечной точки была примерно на 40% выше, чем в DAPA-HF. Можно констатировать, что в исследовании с эмпаглифлозином показано, что положительное влияние ингибиторов SGLT2 распространяется и на пациентов с более тяжелой стабильной ХСН.

В обоих исследованиях преимущество ингибиторов SGLT2 по влиянию на первичную конечную точку обусловлено в основном снижением числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшался на 8% при приеме эмпаглифлозина по сравнению с плацебо (ОР, 0,92; 95% ДИ, от 0,75 до 1,12) и был на 18% ниже при применении дапаглифлозина (отношение рисков 0,82; 95% ДИ 0,69—0,98) [7, 24].

В крупномасштабных исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом II типа снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов со схожим сердечно-сосудистым анамнезом (в частности, перенесенным инфарктом миокарда) составляло 41% для эмпаглифлозина (ОР 0,59; 95% ДИ, от 0,44—0,79) и 8% — для дапаглифлозина (ОР 0,92; 95% ДИ, 0,69—1,23) [25, 26].

В целом, влияние ингибиторов SGLT2 на смертность оказывается неоднородным в различных исследованиях, без объективных доказательств превосходства какого-либо препарата данного класса [5].

#### Влияние на функцию почек

Одним из значимых результатов исследования EMPEROR-Reduced было замедление скорости прогрессирования нарушения функции почек на фоне применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Расчетная СКФ снизилась через год наблюдения больше в группе плацебо —  $2,28 \pm 0,23$  мл/мин/м<sup>2</sup>, чем в группе эмпаглифлозина —  $0,55 \pm 0,23$  мл/мин/м<sup>2</sup> (ОР 1,73 мл/мин/м<sup>2</sup> 95% ДИ (1,10—2,37)  $p < 0,001$ ). Кроме того, назначение эмпаглифлозина сопровождалось меньшим риском серьезных нежелательных явлений со стороны почек [7]. В исследованиях ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом II типа без ХСН получены сопоставимые результаты [25, 26].

Эмпаглифлозин замедлял прогрессирующее снижение функции почек и снижение риска серьезных почечных

осложнений у пациентов с диабетом и без него [7]. Важно отметить, что в EMPEROR-Reduced включались пациенты с критерием ограничения по расчетной СКФ всего 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и более половины пациентов имели установленную ХБП в начале исследования. Таким образом, исследование дало возможность изучить эффективность и безопасность эмпаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов в зависимости от ХБП и с различным уровнем СКФ.

В субанализе EMPEROR-Reduced, посвященном эффектам эмпаглифлозина у пациентов с различными нарушениями функции почек, проанализировано 1978 (всего 53% от общего числа пациентов в исследовании), имевших исходно ХБП. Эмпаглифлозин уменьшал прогрессирование снижения рСКФ на 1,11 (0,23—1,98) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год у пациентов с ХБП и на 2,41 (1,49—3,32) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год при отсутствии ХБП ( $p = 0,045$ ). Раннее снижение СКФ в начале терапии наблюдалось в группе, получавшей эмпаглифлозин. На 4-й нед в группе плацебо снижение СКФ выравнивалось, далее у пациентов на эмпаглифлозине происходила стабилизация и восстановление СКФ, в то же время в группе плацебо снижение СКФ продолжалось. Исходные показатели функции почек не влияли на преимущества эмпаглифлозина в отношении смертности и госпитализации, но оказали умеренное влияние на величину абсолютной разницы в замедлении снижения СКФ на фоне терапии эмпаглифлозином [19].

У пациентов с ХБП была более высокая частота развития первичной конечной точки, первой и повторных госпитализаций по поводу СН, комбинированных почечных исходов, общего числа госпитализаций, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Эмпаглифлозин снижал наступление первичной конечной точки как при наличии у пациентов ХБП, так и без нее: ОР 0,78 (95% ДИ 0,65—0,93) и ОР 0,72 (95% ДИ 0,58—0,90) соответственно,  $p$  для взаимодействия = 0,63.

Комбинация почечных событий (устойчивое снижение рСКФ, хронический диализ или трансплантации почки) одинаково снижалась на фоне терапии эмпаглифлозином у пациентов с ХБП и без нее: ОР 0,53 (95% ДИ 0,31—0,91) при ХБП и ОР 0,46 (95% ДИ 0,22—0,99) без ХБП;  $p$  для взаимодействия = 0,78 [19].

#### Влияние на клиническую симптоматику и качество жизни

Одной из важных задач лечения ХСН является улучшение качества жизни пациентов и снижение симптоматики заболевания. Оптимизация терапии ХСН, как правило, сопровождается улучшением качества жизни пациентов.

При добавлении к терапии эмпаглифлозина качество жизни пациентов, оцененное по Канзасскому опроснику, в течение года повышалось по сравнению с группой плацебо (ОР 1,7 95% ДИ 0,5—3,0) [7]. В проведенном вторичном анализе эффектов эмпаглифлозина в связи с качеством жизни пациентов с ХСН было показано, что даже у пациентов с наихудшими исходными показателями опросника KCCQ, снижение риска госпитализаций по поводу СН и замедлении снижения СКФ оставались клинически значимыми [27].

Предполагалось, что пациенты с более легкой симптоматикой ХСН могут в большей степени отвечать на терапию эмпаглифлозином. Различия в отношении риска от риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитали-

зация по поводу СН между пациентами с легкой и тяжелой симптоматикой были менее выражены при применении эмпаглифлозина в исследовании EMPEROR-Reduced со снижением риска (29 и 17% для II и III ФК соответственно) по сравнению с аналогичными показателями для дапаглифлозина в исследовании DAPA-HF (37% у пациентов с II ФК, и только на 10% у пациентов с симптомами класса III–IV) [7, 8, 27].

Эмпаглифлозин сокращал время до первой госпитализации по поводу СН, которая требовала интенсивной терапии (ОР 0,65, 95% ДИ от 0,50 до 0,85,  $p=0,002$ ), а также уменьшил общее количество таких госпитализаций по поводу СН (ОР 0,67, 95% ДИ от 0,50 до 0,90,  $p=0,008$ ). Влияние эмпаглифлозина на снижение числа госпитализаций по поводу СН было очевидным по широкому спектру определенных событий. Препарат уменьшил количество госпитализаций, во время которых назначались только пероральные или только внутривенные диуретики, а также госпитализации, требовавшие внутривенного ведения вазопрессоров или инотропных препаратов, снижал риск госпитализации по поводу СН, требующей интенсивной терапии. Важно отметить, что меньший риск госпитализации не компенсировался более длительным периодом лечения пребывания в стационаре в случаях, когда пациенты в группе эмпаглифлозина были госпитализированы по поводу СН [28].

Помимо госпитализации для оценки клинической эффективности у амбулаторных пациентов с ХСН имеют значение такие показатели, как снижение функциональной способности, ухудшение симптомов, требующее усиления базисной терапии (особенно диуретиков) и необходимость оказания неотложной помощи. В исследовании EMPEROR-Reduced было также изучено влияние эмпаглифлозина на показатели ухудшения течения заболевания у стабильных пациентов на амбулаторном этапе. Пациенты в группе эмпаглифлозина реже обращались за неотложной медицинской помощью по поводу ухудшения СН. Прием эмпаглифлозина сокращал время до первого визита или вызова неотложной помощи по поводу СН (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,83,  $p=0,0004$ ) и снижал риск общего (первого или повторного) обращения за неотложной помощью по поводу СН (ОР 0,63, 95% ДИ 0,49–0,831  $p=0,0004$ ). При оценке ухудшения СН как суммы событий: смерть, госпитализация по поводу СН, экстренное или неотложно обращение за медицинской помощью по поводу СН, требующее внутривенного лечения, эмпаглифлозин снижал риск наступления ухудшения СН (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67–0,87),  $p<0,0001$ ). Преимущество эмпаглифлозина в отношении этой конечной точки впервые достигло статистической значимости на 12-й день от рандомизации, далее сохранялась с 34-го дня на весь период наблюдения.

В ходе исследования в группе эмпаглифлозина было меньше визитов к врачу, связанных с интенсификацией доз диуретиков и больше амбулаторных визитов, в ходе которых дозы диуретиков были сокращены. Назначение препарата снизило общее количество визитов в исследовании, в ходе которых сообщалось об усилении приема диуретиков с момента предыдущего посещения (ОР 0,67, 95% ДИ от 0,57–0,78,  $p<0,0001$ ). В целом, эмпаглифлозин привел к снижению на 34% риска обращения пациентов за амбулаторной или неотложной помощью. Во время амбулаторных визитов в течение исследования у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином вероятность улучшения ФК NYHA была на 20–40% выше, чем в группе плацебо,

также ниже была вероятность ухудшения ФК ХСН. Влияние эмпаглифлозина на динамику ФК NYHA было статистически значимым на каждом этапе исследования уже через 28 дней после рандомизации и сохранялось в течение всех 52 нед [28].

Таким образом, учитывая статистически значимое влияние эмпаглифлозина на прогноз, снижение количества неблагоприятных событий со стороны почек и клиническую симптоматику ХСН можно говорить об этом препарате как о значимом компоненте оптимальной медикаментозной терапии ХСН, рекомендованном всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

## Безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСН

Для пациентов с ХСН крайне важным аспектом является безопасность применяемых препаратов. Пациенты часто страдают большим количеством сопутствующих заболеваний, и помимо лечения самой СН, которая требует назначения нескольких наименований лекарственных средств, в большинстве случаев необходимы еще препараты для лечения коморбидных состояний. Это приводит к полипрагмазии и частой отмене жизненно-важных компонентов терапии. Поэтому чем более безопасен лекарственный препарат, тем больше шансов сохранить приверженность к терапии, а значит и повлиять на продолжительность жизни.

Большой интерес представляют данные относительно риска развития анемии у пациентов с сердечной недостаточностью, особенно на фоне многокомпонентной терапии. Применение эмпаглифлозина в течение года наблюдения привело к повышению уровня гематокрита, тогда как у пациентов в группе плацебо наблюдалось его снижение ( $1,98 \pm 0,10$  в исследуемой группе,  $-0,38 \pm 0,10$  в группе плацебо, 95% ДИ 2,36 (2,08 to 2,63,  $p<0,001$ )) [7].

Эмпаглифлозин повышал уровень гемоглобина по сравнению с плацебо как у пациентов с известной ХБП, так и без данного диагноза. Скорректированное среднее увеличение по сравнению с исходным уровнем на 52-й нед составило 0,67 г/дл (95% ДИ 0,55–0,80) у пациентов с ХБП и 0,75 г/дл (95% ДИ 0,62–0,88) у пациентов без ХБП,  $p$  для взаимодействия  $=0,42$ . У пациентов с ХБП в исследовании EMPEROR-Reduced почти треть исходно имели анемию. Эмпаглифлозин уменьшил долю больных с анемией. Анемия сохранялась в течение наблюдения у 71% от исходного числа пациентов в группе плацебо и только у 50% в группе эмпаглифлозина [19].

Помимо повышения уровня гематокрита, эмпаглифлозин вызывал значимое и устойчивое снижение уровня мочевой кислоты. Эти два показателя определены как важные детерминанты преимущества ингибиторов SGLT2 в снижении числа случаев развития СН в исследованиях у пациентов с диабетом II типа [14, 29]. Эритроцитоз и снижение уровня мочевой кислоты могут представлять собой маркеры воздействия ингибиторов SGLT2, отражающие энергетический дефицит и уменьшающие окислительный стресс [30, 31].

Частота гипогликемии, количество ампутаций конечностей и переломов костей не повышалось при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании при ХСН. Ранее эти нежелательные явления были связаны

с применением некоторых ингибиторов SGLT2 в исследованиях у пациентов с сахарным диабетом II типа [32, 33].

Инфекции мочевых путей случались ожидаемо чаще в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо (4,9 и 4,5% соответственно), также это касалось и генитальных инфекций (1,7 и 0,6% соответственно) [7]. Такие побочные эффекты связаны с механизмом действия препарата и не зависят от наличия у пациентов ХСН.

## Эмпаглифлозин и другие компоненты оптимальной медикаментозной терапии ХСН

На протяжении многих лет оптимальной для лечения ХСН считалась трехкомпонентная медикаментозная терапия, включавшая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР). АРНИ, как более эффективная замена иАПФ, вошли в клиническую практику сравнительно недавно, а полученные данные по ингибиторам SGLT2 в последние 2 года заставили полностью пересмотреть весь алгоритм лечения ХСНнФВ. Вопросы взаимодействия новой составляющей оптимальной терапии и эффективность по сравнению с другими группами препаратов вызывают большой научный интерес.

Во вторичном анализе EMPEROR-Reduced было изучено влияние АМКР на эффективность и безопасность эмпаглифлозина, а также влияние эмпаглифлозина на частоту назначения АМКР в течение исследования [34].

Исходно в исследовании 71% пациентов получал АМКР (78,6% из них — спиронолактон и 21,4% — эплеренон). В целом, пациенты, получавшие АМКР, были моложе, чаще имели сохраненную ФВЛЖ, нормальную функцию почек; уровни АД и натрийуретического пептида (NTproBNP) были ниже по сравнению с теми пациентами, которые не получали АМКР [35]. По клиническим исходам смерти и госпитализации по причине СН и влиянию на почечные исходы эмпаглифлозин продемонстрировал преимущество по сравнению с плацебо независимо от применения АМКР на момент включения в исследование ((ОР 0,75 (95% ДИ: 0,63—0,88) — для пациентов, получавших АМКР и ОР 0,76 (95% ДИ: 0,59—0,97) для не получавших,  $p=0,93$ ). Назначение АМКР не повлияло также на эффективность эмпаглифлозина в отношении качества жизни, ФК ХСН, а также частоту госпитализаций, потребовавших применения инотропных препаратов, вазопрессоров и механической поддержки кровообращения. По сравнению с плацебо, эмпаглифлозин замедлял скорость снижения СКФ как у пациентов, получавших АМКР, так и не получавших ( $p=0,36$ ), также не выявлено различия по сумме почечных исходов ( $p=0,18$ ) [34].

Среди пациентов, не получавших исходно АМКР, в группе эмпаглифлозина на 35% меньше было случаев назначения АМКР ( $p=0,0019$ ). И наоборот, среди получавших АМКР исходно, в группе эмпаглифлозина меньше была вероятность отмены АМКР ( $p=0,018$ ). Одним из факторов, который мог повлиять на частоту назначения АМКР у пациентов, получавших эмпаглифлозин, явилось значительное снижение частоты госпитализаций, тогда как известно, что увеличение интенсивности терапии ХСН происходит часто в течение госпитализации.

Риск развития гиперкалиемии у пациентов с ХСН, получавших оптимальную медикаментозную терапию, был ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо, особенно снижалось количество случаев выраженной гиперкалиемии (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,47—1,04), при этом этот эффект не зависел от приема АМКР ( $p=0,56$ ). Также применение АМКР не влияло на профиль безопасности эмпаглифлозина [34].

Механизм, с помощью которого ингибиторы SGLT2 могут избирательно препятствовать индуцированной АМКР гиперкалиемии, до конца не изучен. Аналогичный эффект наблюдался при применении сакубитрил/валсартана у пациентов с ХСНнФВ [35]. Наиболее вероятной является связь в первую очередь с улучшением течения ХСН на фоне оптимизации терапии.

Важно отметить, что одновременное назначение АМКР и АРНИ не ослабляло положительные эффекты от ингибирования SGLT2 [28]. В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализацию по поводу СН на 20% по сравнению с аналаприлом [36]. Анализ включения в основную терапию ХСН сочетания АРНИ и ингибиторов SGLT2 показал существенное снижение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при таком фармакологическом подходе [37]. Предполагается, что эффекты АРНИ и ингибирования SGLT2 являются аддитивными, не потенцируют и не ослабляют эффекты друг друга. В PARADIGM-HF пациенты не получали ингибиторы SGLT2 и, наоборот, в крупных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом пациенты не получали сакубитрил/валсартан. В DAPA-HF только 10,7% больных ХСН получали АРНИ [8]. В исследовании EMPEROR-Reduced было большее количество пациентов с тяжелой систолической дисфункцией и доля пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, при включении была почти в два раза больше (19,5%) [38]. В этом исследовании пациенты, получавшие сакубитрил/валсартан имели более низкое АД, низкий уровень NTproBNP и чаще имели имплантированные устройства (для всех позиций  $p<0,001$ ).

По сравнению с плацебо эмпаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН на 23% у больных, не принимавших сакубитрил/валсартан и на 36% у больных, принимавших его (ОР 0,77 (95% ДИ 0,66—0,90),  $p=0,0008$  и 0,64 (95% ДИ 0,45—0,89),  $p=0,009$  соответственно). Аналогичные показатели наблюдались и в отношении числа госпитализаций. Также эмпаглифлозин замедлял прогрессирование снижения СКФ на  $1,71\pm 0,35$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год у пациентов, не принимавших АРНИ ( $p<0,0001$ ) и на  $1,92\pm 0,80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год у принимавших ( $p=0,016$ ).

Лечение АРНИ не влияло на эффекты эмпаглифлозина в отношении гликированного гемоглобина, мочевой кислоты, NTproBNP и изменения массы тела. Также не получено различий по снижению АД в течение исследования ( $p=0,57$ ). Количество нежелательных явлений, связанных с гипер- и гипокалиемией, артериальной гипотензией или гипогликемией не зависело от приема сакубитрила/валсартана [38].

Как АРНИ, так и ингибиторы SGLT2, обладают способностью замедлять снижения почечной функции у пациентов с ХСН [7, 39] хотя величина эффекта ингибиторов SGLT2 больше, чем у АРНИ. И наоборот, эффективность АРНИ по снижению риска сердечно-сосудистой смерти является более значительной, чем у ингибиторов SGLT2 [36, 40].

Эффект ингибиторов SGLT2 в отношении поддержания клинической стабильности СН сопоставим с результатами исследований с бета-блокаторами, АМКР и АРНИ при ХСН, но следует отметить, что в исследовании EMPEROR-Reduced наблюдался у пациентов, уже получающих лечение этими препаратами [28].

### Последовательность назначения компонентов оптимальной медикаментозной терапии при ХСН

Вопрос о последовательности назначения составляющих оптимальной медикаментозной терапии при ХСН активно обсуждается экспертами [41].

Согласно текущим рекомендациям пациентам должны быть назначены все четыре компонента без уточнения очередности [16, 17].

Огромным преимуществом терапии ингибиторами SGLT2 является отсутствие необходимости в титрации дозы. Все другие компоненты оптимальной терапии ХСН должны тщательно титроваться, и доказанным считается влияние на прогноз при достижении близкой к целевой дозы. В то время как при терапии ингибиторами SGLT2 может быть получено значимое положительное влияние на смертность и частоту госпитализаций, при назначении пациенту единой стандартной дозы.

Немаловажным для пациентов с ХСН, особенно III–IV ФК, является минимальное влияние ингибиторов SGLT2 на параметры гемодинамики.

Так, в исследовании EMPEROR-Reduced снижение систолического АД в ходе наблюдения в исследуемой группе не отличалось от группы плацебо ( $-2,4 \pm 0,4$  –  $-1,7 \pm 0,4$  (ОР 0,7 95% ДИ 1,8; 0,4)  $p=0,218$ ) [42]. Незначительное снижение АД на фоне эмпаглифлозина, наблюдавшееся через 4 нед от начала терапии, уменьшилось при длительном лечении [28].

Не случайно ведущими специалистами по ХСН был предложен вариант алгоритма назначения на начальном этапе лечения ХСН комбинации бета-адреноблокатора и ингибитора SGLT2 и только в последующем, с интервалом в 1–2 нед сначала АРНИ/иАПФ и АМКР [41].

Назначение эмпаглифлозина приводит к повышению вероятности стабильного течения ХСН. Механизмы, с помощью которых эмпаглифлозин оказывает широкомасштабные эффекты поддержания клинического состояния, еще предстоит определить. Преимущества эмпаглифлозина для предотвращения клинического ухудшения могут указывать на возможность гемодинамического или натрийуретического эффекта [42].

Меньший процент назначения врачами АМКР у пациентов, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с не получавшими, может свидетельствовать об отсутствии необходимости увеличения интенсивности терапии на фоне клинического улучшения СН у пациентов [34]. Эти данные свидетельствуют в пользу назначения ингибиторов SGLT2 раньше АМКР.

Первоначальное повышение уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов, получавших эмпаглифлозин, может служить поводом к осторожному назначению одновременно с АМКР [34].

Традиционные диуретики обычно вызывают быстрое уменьшение уровня натрийуретических пептидов, а также

значимое и стойкое снижение систолического артериального давления, как правило, без изменения гематокрита. В отличие от диуретиков, начальное влияние эмпаглифлозина на снижение уровня NTproBNP было не таким значительным, в дальнейшем разница по сравнению с плацебо в уровне пептидов увеличилась после нескольких месяцев терапии, в то время как начальное снижение АД на фоне назначения эмпаглифлозина в ходе наблюдения сокращалось. Этот временной эффект, подтверждающий, что динамика NTproBNP может быть результатом благоприятных долгосрочных эффектов ингибиторов SGLT2 на структуру и функцию сердца [28].

В качестве центрального механизма действия, с помощью которого ингибиторы SGLT2 снижают смертность и число госпитализаций при ХСН, рассматривается стимуляция натрийуреза и осмотического диуреза [23]. За счет снижения реабсорбции натрия ингибиторы SGLT2 могут потенцировать действие петлевых диуретиков. С влиянием на диурез также связаны эффекты повышения гематокрита и снижения массы тела. Представляется логичным получение наибольшей выгоды при применении ингибиторов SGLT2 у пациентов ХСН с задержкой жидкости [43]. Воздействуя на реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, ингибиторы SGLT2 способны преодолевать резистентность к петлевым диуретикам, действующим более дистально [23]. Эти возможности препаратов могут служить поводом к назначению их в первую очередь у пациентов с неэффективностью мочегонной терапии.

Во вторичном анализе исследования EMPEROR-Reduced была изучена эффективность и безопасность препарата у пациентов с ХСН и перегрузкой жидкости. Поскольку критерии клинической перегрузки объемом недостаточно объективны, оценивались применяемые дозы диуретиков. Всего 39,6% пациентов были отнесены к категории получавших диуретики в дозе более 40 мг фуросемида или эквивалентной другого диуретика в сутки. Среди этих пациентов в группе плацебо наблюдалось более высокая частота наступления комбинированной конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по причине СН) (ОР: 1,31; 95% ДИ 1,09–1,57;  $p=0,0044$ ). Также в отсутствие приема эмпаглифлозина у пациентов с исходной перегрузкой объемом была выше потребность увеличения доз диуретиков (ОР: 1,22; 95% ДИ: 1,00–1,48;  $p=0,047$ ), чем у пациентов с эуволемическим статусом. Эффективность эмпаглифлозина по снижению сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН была сопоставимой у пациентов с и без перегрузки жидкостью ( $p=0,34$ ). Повышение качества жизни и снижение ФК ХСН на фоне приема эмпаглифлозина было также одинаковым у пациентов с признаками застоя и без, и это улучшение стабильно продолжалось в течение всего периода наблюдения. По параметрам безопасности не было получено статистически значимых различий в зависимости от параметров задержки жидкости [44]. Таким образом, задержка жидкости у пациентов с ХСН не является фактором, ограничивающим или требующим отсрочки назначения эмпаглифлозина в составе ОМТ у пациентов с ХСН. Напротив, возможность уменьшения потребности в диуретической терапии на фоне приема ингибиторов SGLT2 делает обоснованным назначение их на старте терапии.

Статистическая значимость клинических эффектов по влиянию эмпаглифлозина на ФК ХСН проявляется уже через 28 дней от начала и сохраняется как минимум

в течение года. При этом эмпаглифлозин снижает комбинированный риск смерти, госпитализации по поводу СН или экстренных/неотложных визитов на фоне СН, требующий внутривенного лечения (0,76, 95% ДИ: 0,67–0,87),  $p < 0,0001$ ), статистически значимо уже начиная с 12 дня лечения [28].

Безусловно, эти факты свидетельствуют о необходимости как можно более раннего назначения эмпаглифлозина в составе оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

## Заключение

Согласно современным принципам лечения ХСНнФВ неотъемлемым компонентом оптимальной терапии, влияющей на прогноз пациентов, является эмпаглифлозин.

В клинических исследованиях препарат продемонстрировал высокую эффективность как по снижению числа сердечно-сосудистых и почечных исходов, так и по улучшению клинического течения СН. По сравнению с другими препаратами для лечения ХСН назначение эмпаглифлозина сопровождается низким количеством побочных эффектов, значимо не влияет на гемодинамические показатели, способствует замедлению прогрессирования ХБП, снижению частоты развития анемии. Учитывая хорошую переносимость, способность потенцировать действие диуретиков и фиксированную дозу препарат может назначаться на старте терапии пациентов с ХСН.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600827>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder UF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding DPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu P-L, Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHT, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompoint S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7:845–854. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi D-J, Chopra V, Chuquique E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca H-P, Merkeley B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde M-F, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang SE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkeley B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde A-M. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *European Heart Journal*. 2016;37(19):1526–1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
- Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Barrett TD, Shaw W, Desai M, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138(5):458–468. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertov SM, Greene T, Hou F-F, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström SD, Toto RD, Langkilde A-M, Wheeler DC. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41:356–363. <https://doi.org/10.2337/dc17-1096>
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibellund AK. ESC Scientific Document Group et al. 2021 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
17. Maddox TM, Januzzi JL, Larry A, Butler LAJ, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim, Jessup NEM, Lindenfeld JA, Maddox TM, Masoudi FA, Motiwala SR, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772-810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>
  18. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
  19. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function. *Circulation*. 2021;26;143(4):310-321. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685>
  20. Packer M, Claggett B; Lefkowitz MP, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, Zile MR. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6:547-554. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30100-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30100-1)
  21. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, Anavekar NS, Senni M, Gori M, Jhund PS, McGrath MM, Packer M, Shi V, Van Veldhuisen DJ, Zannad F, Comin-Colet J, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;142(13):1236-1245. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643>
  22. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman SEA, Merkeley B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353-1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
  23. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, Suda N, Siwakoti K, Ahmad T, Jacoby D, Riello R, Bellumkonda L, Cox Z, Collins S, Jeon S, Turner JM, Wilson FP, Butler J, Inzucchi SE, Testani JM. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardio-renal effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028-1039. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>
  24. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller K, George J, Brueckmann M, Anker SD, Zannad F. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(10):1270-1278. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1536>
  25. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambevski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation*. 2019;139:1384-1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>
  26. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, KT Ruff, Nicolau JC, Gause-Nilsson IAM, MD, Fredriksson M, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139:2516-2527. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>
  27. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *European Journal of Heart*. 2021;42(13):1203-1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
  28. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2021;143(4):326-336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>
  29. Li JW, Woodward M, Perkovic V, Figtree GA, Heerspink HJL, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Vercrussse F, Shaw W, Matthews DR, Neal B. Mediators of the effects of canagliflozin on heart failure in patients with type 2 diabetes. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(1):57-66. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.004>
  30. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):74-84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa064>
  31. Packer M. Uric acid is a biomarker of oxidative stress in the failing heart: lessons learned from trials with allopurinol and SGLT2 inhibitors. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;S1071-9164(20)30948-30949. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.08.015>
  32. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>
  33. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, Swab M, Hache J, Curnew D, Nguyen H, Gamble J-M. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022577. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022577>
  34. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Jamal W, Steubl D, Schueler E, Packer M. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(11):1397-1407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044>
  35. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray J, Packer M, Sweberg K, Rouleau JL, Zile MR, Lefkowitz MP, Shi VC, Solomon S. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2:79-85. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>
  36. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
  37. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
  38. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brunner-La Rocca H-P, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *European Heart Journal*. 2021;42(6):671-680. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968>
  39. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Failure*. 2018;6:489-498. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>
  40. Butler J, Zannad F, Filippatos G, Anker SD, Packer M. Totality of evidence in trials of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the patients with heart failure with reduced ejection fraction: implications for clinical practice. *European Heart Journal*. 2020;41:3398-3401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa731>
  41. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021;143(9):875-877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926>



42. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam KSP, Schnaidt S, Ofstad AP, Brueckmann M, Jamal W, Bocchi EA, Ponikowski P, Perrone SV, Januzzi JL, Verma S, Böhm M, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status — Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
43. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, Okamura T. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*. 2018;9(2):863-871. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0385-5>
44. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(11):1381-1392. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>

Поступила 16.03.2022

Received 16.03.2022

Принята к печати 01.04.2022

Accepted 01.04.2022

## Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

© А.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, А.В. СОЗЫКИН<sup>1,2</sup>, В.В. ЛЯЛИНА<sup>1</sup>, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО<sup>1</sup>, Н.В. ТЕПЛОВА<sup>1</sup>, М.А. БАТОВ<sup>3</sup>, А.Э. НИКИТИН<sup>2</sup>, Л.М. ШНАХОВА<sup>4</sup>, Д.В. ИЗИМАРИЕВА<sup>2</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «ЦКБ РАН» Минобрнауки России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), Москва, Россия

### Резюме

ВИЧ-ассоциированные заболевания внутренних органов достаточно многообразны, среди них именно патология сердечно-сосудистой системы является одной из непосредственных причин гибели пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наблюдательные исследования показали, что ВИЧ-инфицированные лица имеют высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с остальной популяцией. Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, в том числе инфаркт миокарда и инсульт, представляют одну из основных причин смертности среди ВИЧ-положительных больных. Ряд исследований указывают на ускорение процессов атерогенеза вследствие ВИЧ-инфекции. В качестве возможных причин обсуждаются как прямое воздействие ВИЧ, так и другие факторы, которые имеют место у данной категории лиц: побочные эффекты антиретровирусной терапии, злоупотребление наркотическими средствами, сопутствующие заболевания, связанные с ВИЧ. Помимо специфических факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией могут присутствовать и традиционные — курение, гиподинамия, ожирение, гиперхолестеринемия. Результаты различных исследований показывают, что существует большой научный и практический интерес к проблеме атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** ВИЧ, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, статины.

### Информация об авторах:

Алиева А.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>

Созыкин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2570-5758>

Лялина В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Скрипниченко Э.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

Теплова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Батов М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>

Никитин А.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5036-4692>

Шнахова Л.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>

Изимариева Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9352-1897>

Никитин И.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Автор, ответственный за переписку:** Алиева А.М. — e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

### Как цитировать:

Алиева А.М., Созыкин А.В., Лялина В.В., Скрипниченко Э.А., Теплова Н.В., Батов М.А., Никитин А.Э., Шнахова Л.М., Изимариева Д.В., Никитин И.Г. Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):25–32. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702125>

## Modern view on the problem of atherosclerosis in HIV-positive people

© А.М. ALIEVA<sup>1</sup>, А.В. SOZYKIN<sup>1,2</sup>, V.V. LYALINA<sup>1</sup>, E.A. SKRIPNICHENKO<sup>1</sup>, N.V. TEPLOVA<sup>1</sup>, М.А. BATOV<sup>3</sup>, А.Э. NIKITIN<sup>2</sup>, Л.М. SHNAKHOVA<sup>4</sup>, D.V. IZIMARIEVA<sup>2</sup>, I.G. NIKITIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

HIV-associated diseases are quite diverse, and cardiovascular lesions are one of the direct causes of mortality in HIV patients. Observational studies have shown that HIV-infected individuals have a high risk of adverse cardiovascular events compared to other ones. Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis, including myocardial infarction and stroke, are currently one of the main causes of mortality in these patients. Some authors empathized acceleration of atherogenesis following HIV infection. Possible

causes are direct impact of HIV and other factors occurring in these people: side effects of antiretroviral therapy, drug abuse, HIV-related comorbidities. In addition to specific risk factors, patients with HIV infection can also have traditional ones including smoking, physical inactivity, obesity and hypercholesterolemia. The results of various studies show a huge scientific and practical interest in the problem of atherosclerosis in patients with HIV infection.

**Keywords:** HIV, cardiovascular diseases, atherosclerosis, endothelial dysfunction, statins.

#### Information about the authors:

Alieva A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>

Sozykin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2570-5758>

Lyalina V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Skripnichenko E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

Teplova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Batov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>

Nikitin A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5036-4692>

Shnakhova L.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>

Izimarieva D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9352-1897>

Nikitin I.G. — <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Corresponding author:** Alieva A.M. — e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

#### To cite this article:

Alieva AM, Sozykin AV, Lyalina VV, Skripnichenko EA, Teplova NV, Batov MA, Nikitin AE, Shnakhova LM, Izimarieva DV, Nikitin IG.

Modern view on the problem of atherosclerosis in HIV-positive people. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):25–32. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702125>

## Введение

ВИЧ-инфекция (англ. Human Immunodeficiency Virus Infection, HIV-infection) — инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы и развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1]. По данным ВОЗ на 2021 г., ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. Согласно статистике ВИЧ-инфекция стала причиной смерти 36,3 млн человек. По состоянию на конец 2020 г. в мире насчитывались 37,7 млн людей с ВИЧ-инфекцией [2].

В настоящее время не существует лекарственных средств, способных элиминировать вирус из организма, однако есть препараты, подавляющие репликацию и снижающие уровень вирусной нагрузки ВИЧ. Современная антиретровирусная терапия (АРТ) позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако персистенция вируса приводит к сохранению хронического воспаления и активации иммунной системы, что, в свою очередь, становится причиной развития отдаленных осложнений, включая ВИЧ-ассоциированную патологию [3].

ВИЧ-ассоциированные заболевания внутренних органов многообразны, среди них именно патология сердечно-сосудистой системы является одной из непосредственных причин гибели пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наблюдательные исследования показали, что ВИЧ-инфицированные лица имеют высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) по сравнению с остальной популяцией [4].

Около 28% больных после установления диагноза ВИЧ страдают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе хронической сердечной недостаточности. Манифестация ССЗ на конечных стадиях ВИЧ-инфекции является маркером неблагоприятного клинического исхода [2]. ССЗ, обусловленные атеросклерозом, в том числе инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, считаются одной из основных причин смертности среди ВИЧ-положительных больных [5, 6].

Ряд исследований указывают на ускорение процессов атерогенеза вследствие ВИЧ-инфекции [6]. В качестве возможных причин обсуждаются как прямое воздействие ВИЧ, так и другие факторы, характерные для этих пациентов: побочные эффекты АРТ, злоупотребление наркотическими средствами, сопутствующие заболевания, связанные с ВИЧ (дислипидемия, оппортунистические инфекции, заболевания почек и др.). Помимо специфических факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией могут присутствовать и традиционные — курение, гиподинамия, ожирение, гиперхолестеринемия [5, 6].

## Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: ВИЧ-инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, статины. Наш обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 5 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники более раннего периода. Тема обзора охватывает разделы кардиологии, инфектологии и общей патологии. Количество и направленность выявленных источников демонстрируют огромный научный и практический интерес к проблеме атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

## Ключевые точки патогенеза атеросклероза на фоне ВИЧ-инфекции

Описано несколько механизмов, которые могут способствовать прогрессированию атеросклероза при ВИЧ-инфекции: воздействие вирусных белков на иммунные клетки и сосудистую стенку, приобретенный иммунодефицит, коинфекция цитомегаловируса (лат. *Cytomegalovirus* (CMV),

ЦМВ), транслокация микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта, хроническое воспаление и активация иммунной системы, а также влияние АРТ [7].

Известно, что в связи с сохраняющейся транскрипцией генов ВИЧ даже на фоне АРТ происходит постоянное высвобождение определенных повреждающих белков в небольшом количестве [8]. Для ряда таких белков установлена роль в патогенезе атеросклероза. В частности, регуляторный белок ВИЧ (транс-активатор транскрипции — Tat) и белок, синтезирующийся в пораженных Т-лимфоцитах (негативный фактор — Nef), вызывают воспаление и дисфункцию эндотелия [9]. Показано, что протеин ВИЧ gp120 стимулирует выработку эндотелина-1, ИЛ-6, молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, которые способствуют развитию воспаления в стенке сосудов [10].

Истощение пула CD4+ Т-лимфоцитов — отличительная черта ВИЧ-инфекции, отражающая тяжесть иммунодефицита. В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2004 г., впервые показана связь увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) у ВИЧ-положительных пациентов с уменьшением количества CD4+ Т-лимфоцитов  $\leq 200$  клеток/ $\text{мм}^3$  [11]. Изучение эндотелиальной дисфункции посредством измерения поток-опосредованной дилатации (ПОД) плечевой артерии у пациентов с ВИЧ-инфекцией показало связь уменьшения количества CD4+ клеток со снижением ПОД и, соответственно, с увеличением жесткости артерий [12]. Кроме того, в двух когортных исследованиях была показана связь между уменьшением количества CD4+ клеток и частотой ИМ у ВИЧ-инфицированных людей [13, 14].

Вирусная нагрузка также является фактором, усугубляющим течение ССЗ. Так, среди больных с ВИЧ-инфекцией смертность от ССЗ была самой высокой у лиц с выявленной вирусемией, но даже у лиц с успешной вирусной супрессией смертность от ССЗ была выше по сравнению с общей популяцией [15]. Иммунные нарушения сохраняются у людей с ВИЧ-инфекцией даже после успешного эффекта от лечения АРТ. Механизмы, связывающие нарушением активности иммунной системы при ВИЧ-инфекции с атеросклерозом, остаются не выясненными.

Важно отметить, что коинфицирование ЦМВ может вносить вклад в развитие ВИЧ-ассоциированного атеросклероза. По сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции у ВИЧ-положительных пациентов постоянно выявляется высокий уровень ЦМВ-специфичных CD8+ Т-лимфоцитов, при этом самое большое их количество наблюдается у пациентов с супрессией ВИЧ, находящихся на длительной АРТ [16]. В качестве возможных механизмов повышения ЦМВ-специфичных Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, обсуждаются субклиническая репликация ЦМВ и/или нарушение регуляции, а также повышение иммунного ответа на нормальный уровень репликации ЦМВ [17]. Коинфекция ЦМВ может также играть роль в хронической иммунной активации и воспалении. В отношении атеросклероза выявлена связь ЦМВ-специфических Т-клеточных реакций с его маркерами, такими как ТКИМ сонной артерии (СА) и кальцификация коронарных артерий (КА) [18, 19]. Кроме того, высокие титры антител к ЦМВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также титры антител к другим вирусам, таким как вирус простого герпеса и вирус ветряной оспы, связаны с повышенным уровнем биологических маркеров, ускоряющих развитие воспаления и атеросклероза [19].

Ранним признаком ВИЧ-инфекции является нарушение кишечного барьера, что приводит к микробной транслокации — процессу, в ходе которого продукты микроорганизмов проникают через кишечный барьер и вызывают иммунную активацию [20]. Плазменные уровни растворимого CD14 (sCD14) и липополисахарида являются маркерами микробной транслокации, которые независимо предсказывают прогрессирование ВИЧ-инфекции и смертность у людей, не получающих АРТ [20]. Имеются противоречивые данные о том, предсказывают ли эти маркеры микробной транслокации неблагоприятные исходы у лиц, получающих АРТ. Однако повреждение кишечника и микробная транслокация сохраняются даже при подавлении ВИЧ-инфекции АРТ [20]. У людей с более высоким уровнем маркеров микробной транслокации отмечены более высокие уровни маркеров воспаления в плазме крови, в частности, интерлейкина-6 (ИЛ-6, IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ ). В связи с этим предполагается, что микробная транслокация является еще одним механизмом, способным вносить вклад в развитие атеросклероза, связанного с ВИЧ. Опубликованы работы, в которых описаны попытки лечения, направленные на транслокацию микроорганизмов при ВИЧ-инфекции. С этой целью использовались севеламер, рифаксимин, пробиотики, месаламин, что, однако, не привело к снижению уровня маркеров воспаления или активации Т-лимфоцитов [21].

В исследованиях, посвященные данной теме, были включены различные группы больных (принимавшие и не принимавшие терапию против ВИЧ-инфекции), также в них оценивались различные маркеры воспаления. Длительность исследований была, как правило, непродолжительной, поэтому окончательная роль микробной транслокации из кишечника при ВИЧ-ассоциированных атеросклеротических ССЗ остается неясной и требует дополнительного изучения.

Таким образом, латентная ВИЧ-инфекция, коинфекция с другими вирусами и микробная транслокация — факторы, потенцирующие атерогенез посредством усиления воспаления. ВИЧ-инфекция ассоциирована с повышением в плазме уровней воспалительных маркеров и маркеров коагуляции, таких как С-реактивный белок (СРБ, CRP), ИЛ-6 и Д-димер, которые прогнозируют ССЗ и смертность от всех причин у лиц с ВИЧ-инфекцией [22, 23].

В исследованиях, посвященных воспалению при ВИЧ-инфекции, проводилась оценка артерий и лимфатических узлов посредством позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой и компьютерной томографии (КТ) — воспаление у ВИЧ-инфицированных пациентов было активнее, чем у неинфицированных, и коррелировало с более высоким уровнем циркулирующих маркеров (СРБ, ИЛ-6) и активированных моноцитов [24]. Важно отметить, что смена терапии ВИЧ-инфекции с ингибитора протеазы на ингибитор интегразы не приводила к уменьшению показателей воспаления [25]. Кроме того, интенсификация АРТ также не оказывала существенного положительного влияния на маркеры воспаления [26]. Исходя из этих данных, проводились попытки применить стандартную терапию, направленную на традиционные факторы риска ССЗ (статины и аспирин). Однако при наличии ВИЧ-инфекции противовоспалительный эффект статинов, по-видимому, ослабевает [27]. Краткосрочные исследования по терапии аспирином также не выявили влияния на маркеры воспаления при ВИЧ-инфекции [28].

Важно отметить, что активация Т-лимфоцитов иммунной системы является предиктором прогрессирования ВИЧ-инфекции, однако в отличие от маркеров воспаления и коагуляции она не является фактором, предсказывающим ССЗ [29]. Есть мнение, что активация Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции связана с другими факторами атерогенеза, включая ТКИМ СА и жесткость артерий [30, 31]. Эффект активации Т-лимфоцитов при ВИЧ-ассоциированных сосудистых заболеваниях, по-видимому, проявляется на микрососудистом уровне [32]. Поэтому активация Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции может усугублять микрососудистые заболевания, приводя к дисфункции эндотелия и последующим неблагоприятным ССЗ.

Крайне интересно рассмотреть механизмы, связанные с АРТ. Наиболее очевидным механизмом, посредством которого АРТ повышает риск ССЗ, является повышение уровня липидов в крови. Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) ингибиторами протеазы, по-видимому, является результатом увеличения абсорбции холестерина, а не его синтеза [33]. В то время как некоторые АРТ повышают уровень ЛНП, другие АРТ, особенно первые поколения ингибиторов протеазы, вызывают гипертриглицеридемию — наиболее выраженный побочный эффект для ритонавира [34]. Новые ингибиторы протеазы, а также ингибитор интегразы — ралтегравир — и ингибитор проникновения вируса в организм маравирик оказывают благоприятное воздействие на уровень липидов, особенно по сравнению с более «старыми» препаратами АРТ [35]. АРТ также может повышать риск развития атеросклеротических ССЗ за счет возникновения инсулинорезистентности и липодистрофии. Было показано, что нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы абакавир связан с повышением риска ИМ, возможно вследствие усиления реактивности тромбоцитов и возникновения дисфункции эндотелия [36]. Таким образом, этот вопрос все еще требует дальнейшего детального изучения.

## ВИЧ-инфекция и развитие ССЗ. Роль статинов

A. Shah A (2018) провели систематический обзор пяти баз данных пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией. У 793 635 человек с общей продолжительностью наблюдения 3,5 млн человеко-лет общая частота ССЗ составила 61,8 (95% — доверительный интервал (ДИ, CI), 45,8—83,4) на 10 000 человеко-лет. За последние 26 лет доля ССЗ, связанных с ВИЧ, увеличилась с 0,36% (95% ДИ, 0,21—0,56%) до 0,92% (95% ДИ, 0,55—1,41%), а показатель DALY (сокр. от Disability-adjusted life year, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) увеличился с 0,74 (95% ДИ, 0,44—1,16) до 2,57 (95% ДИ, 1,53—3,92) [37].

A. Alonso и соавт. (2019) провели исследование по анализу данных 19 798 людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, и 59 302 неинфицированных лиц того же возраста и пола (средний период наблюдения составил 20 мес). У пациентов было выявлено 154 случая ИМ, 223 сердечной недостаточности (СН), 93 инсульта, 397 фибрилляции предсердий (ФП), 98 заболеваний периферических артерий (ЗПА) и 935 госпитализаций, связанных с ССЗ. Отношение рисков (ОР, OR) (95% ДИ) при сравнении ВИЧ-инфицированных с неинфицированными лицами составило 1,3 (0,9—1,9) для ИМ, 3,2 (2,4—4,2) для СН, 2,7 (1,7—4,0)

для инсульта, 1,2 (1,0—1,5) для ФП, 1,1 (0,7—1,7) для ЗПА и 1,7 (1,5—2,0) для любой госпитализации, связанной с ССЗ. Авторы констатировали, что ВИЧ-инфицированные больные имеют повышенный риск ССЗ [38].

В рамках Копенгагенского исследования сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции (СОСОМО) обследовали пациентов старше 40 лет с ВИЧ-инфекцией. Диагноз ЗПА был выставлен при показании лодыжечно-плечевого индекса  $\leq 0,9$ . Факторы риска ЗПА были оценены с помощью логистической регрессии с поправкой на возраст, пол, статус курения, дислипидемию, сахарный диабет, артериальную гипертензию и высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ, hs-CRP). Среди 908 лиц с ВИЧ-инфекцией и 11 106 лиц контрольной группы, ЗПА было обнаружено у 112 (12% ДИ: [95% от 10 до 14]) и 623 (6% [95% от 5 до 6]) соответственно ( $p < 0,001$ ), отношение шансов (ОШ, OR=2,4 [95% от 1,9 до 2,9]) и скорректированное ОШ (кОШ) (1,8 [95% от 1,3 до 2,3,  $p < 0,001$ ]). Традиционные факторы риска ССЗ, но не переменные, связанные с ВИЧ-инфекцией, были связаны с ЗПА. Сила связи между ЗПА и ВИЧ-инфекцией имела тенденцию к увеличению с возрастом пациентов ( $p = 0,052$ ). Распространенность ЗПА была выше среди ВИЧ-инфицированных людей по сравнению с неинфицированными, особенно среди пожилых людей, и остается такой же после поправки на традиционные факторы риска ССЗ. Полученные результаты расширили доказательную базу в отношении более высокой частоты ЗПА у лиц с ВИЧ-инфекцией [39].

По данным O. Tort и соавт. (2018), низкие показатели холестерина ЛВП достоверно связаны с низкой концентрацией CD4-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой [40].

S. Ozdemir и соавт. (2021) оценивали ТКИМ СА у 52 ВИЧ (+) больных в возрасте 18—60 лет, контрольная группа была сформирована из 52 ВИЧ (–) здоровых добровольцев. В группах не было сопутствующих заболеваний или семейного анамнеза. Медиана ТКИМ правой СА составила 0,91 (0,73—0,97) мм, а левой СА — 0,90 (0,73—0,98) мм у ВИЧ (+) пациентов. Медианы значений ТКИМ в правой и левой СА в контрольной группе составили 0,77 (0,67—0,81) мм и 0,76 (0,70—0,81) мм соответственно. Субклинический атеросклероз выявлен у 51,9% больных ВИЧ (+), в группе ВИЧ (–) этот показатель составил 7,7% ( $p < 0,001$ ) [41]. Аналогичные результаты были показаны в другом исследовании по оценке ПОД и ТКИМ у больных ВИЧ-инфекцией по параметрам. Среднее значение ТКИМ было значительно выше среди ВИЧ-инфицированных, чем в контрольной группе ( $0,513 \pm 0,079$ ,  $0,452 \pm 0,050$  мм соответственно,  $p = 0,001$ ). Процентное изменение ПОД было значительно ниже среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с лицами контрольной группы ( $3,27 \pm 2,01$ ,  $6,96 \pm 1,28$  соответственно,  $p = 0,001$ ). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов было отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в виде увеличения ТКИМ и нарушения ПОД [42].

В более крупном исследовании M. Krikke и соавт. (2017), включавшем 292 ВИЧ-инфицированных пациента со средней продолжительностью ВИЧ-инфекции 8,8 $\pm$ 6,7 года, среднее значение ТКИМ СА составило 0,77 $\pm$ 0,19 мм (0,58 $\pm$ 0,05 мм — в контрольной группе). Также у данной категории больных выявлена достоверная взаимосвязь между ТКИМ СА и АГ, сахарным СД, курением, систолическим АД, гликированным гемоглобином и лодыжечно-плечевым индексом [43].

М. Peuracchia и соавт. (2018) обнаружили статистически достоверные значимые различия структуры коронарных артерий у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных лиц. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще обнаруживали некальцифицированные коронарные бляшки, что значительно ухудшало их прогноз, в частности, повышало риск острого коронарного синдрома [44].

F. Sarfo и соавт. (2019) провели перекрестное исследование с участием ВИЧ (+) пациентов, получающих АРТ ( $n=250$ ), ВИЧ (+), ранее не получавшими АРТ ( $n=201$ ), и ВИЧ (–) лиц контрольной группы. Изучалась распространенность АГ, дислипидемии, СД, центрального ожирения и атеросклероза СА. Оценивались факторы, связанные с субклиническим атеросклерозом, определяемым пороговым значением ТКИМ общей СА  $\geq 0,78$  мм. Распространенность субклинического атеросклероза общей СА в трех группах составила 67,6; 66,7 и 62,4%,  $p=0,43$ . Среди ВИЧ (+) лиц повышенный уровень общего холестерина в сыворотке (ОШ 1,16, 95% ДИ: 1,00–1,35) и триглицеридов (ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,01–1,73) был в значительной степени связан с субклиническим атеросклерозом. Распространенность сосудистых факторов риска среди пациентов, получавших кАРТ, пациентов, ранее не получавших кАРТ, и ВИЧ (–) контроля соответственно была следующей: дислипидемия — 79,5; 83,1 и 73,5%,  $p=0,04$ ; АГ — 40,2; 23,4 и 44,9%,  $p<0,0001$ ; центральное ожирение — 61,8; 66,7 и 78,2%,  $p<0,0001$ ; СД — 6,8; 5,5 и 4,9%,  $p=0,53$ . Несмотря на высокую исходную распространенность факторов риска ССЗ, нарушения липидного обмена и субклинический атеросклероз обнаруживали чаще среди ВИЧ-инфицированных пациентов [45].

По данным И.И. Чукаевой и соавт. (2014), у ВИЧ-положительных лиц, получающих АРТ, обнаружен более высокий уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов. Такая закономерность не отмечена у лиц, не получающих АРТ [46].

Agnaz de Las Revillas F. и соавт. (2021) провели проспективное когортное исследование ВИЧ (+) пациентов. Большим измеряли ТКИМ, содержание кальция в КА и концентрацию циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток. Пациенты с ТКИМ  $\geq 0,9$  мм имели значительно более низкие уровни CD4+ клеток по сравнению с пациентами с ТКИМ  $< 0,9$  мм ( $p=0,04$ ). Также более низкий уровень кальция стал предиктором более высоких средних значений клеток CD4+ и низкой вирусной нагрузки по сравнению с пациентами с более высоким уровнем кальция сыворотки крови [47].

V. Subramanya и соавт. (2019) оценили связь 10 биомаркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, sTNF- $\alpha$  1 и 2), активации моноцитов (ССЛ2, sCD163, sCD14), коагуляции (фибриноген, D-димер) и дисфункции эндотелия (ICAM-1) с субклиническим каротидным атеросклерозом у участников многоцентрового когортного исследования СПИДа (MACS). Оценка бляшек СА и ТКИМ в общей СА и области бифуркации проводилась с помощью УЗИ в В-режиме. В исследование включили 452 ВИЧ-инфицированных и 276 ВИЧ-неинфицированных мужчин. Связь между уровнями каждого биомаркера и наличием фокальной бляшки и ТКИМ оценивали с помощью моделей логистической и линейной регрессии с поправкой на демографические данные, рискованное поведение, традиционные факторы риска ССЗ и характеристики ВИЧ-инфекции. По сравнению с ВИЧ-неинфицированными мужчинами у ВИЧ-

инфицированных мужчин были значительно более высокие уровни — 8 из 10 биомаркеров. В целом, у мужчин с уровнями sCD163, ССЛ2, ИЛ-6 и СРБ в самом высоком квинтиле встречаемость каротидной бляшки была примерно в 2 раза выше, чем у мужчин с уровнями в самом низком квинтиле, независимо от демографических факторов и факторов риска ССЗ. Уровни фибриногена были положительно связаны с ТКИМ общей СА, в то время как уровни ICAM-1, ССЛ2 и sTNF- $\alpha$  1 были положительно связаны с ТКИМ бифуркации общей СА. Среди ВИЧ-неинфицированных мужчин более высокие уровни sTNF- $\alpha$  2 были положительно связаны с ТКИМ общей СА, фибриногена — ТКИМ бифуркации общей СА и каротидной бляшкой, а ICAM-1 — с каротидной бляшкой [48].

Di Yasovo S. и соавт. (2020) проведено исследование, направленное на оценку влияния ВИЧ-инфекции и кАРТ на различные проатерогенные биомаркеры и липиды. Также авторами была поставлена цель — исследовать взаимосвязь различных проатерогенных биомаркеров и липидов с субклиническим атеросклерозом в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. В исследование были включены две группы ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения (группа А, CD4  $> 500$  клеток/мкл, не начавшая АРТ; и группа Б, CD4+  $< 500$  клеток/мкл, начало кАРТ к моменту исследования), а также контрольная группа здоровых людей. Оцениваемыми параметрами были фенотип частиц ЛНП, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Lp-PLA2), ИЛ, вч-СРБ, sCD14, sCD163, хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и асимметричный диметиларгинин (ADMA). Исследуемую группу составили 62 ВИЧ-инфицированных пациента и 22 человека группы контроля. Средний возраст 37 (30–43) лет, 81% мужчин. Исходно ВИЧ-инфицированные пациенты имели худший фенотип частиц ЛНП и более высокую концентрацию sCD14, sCD163, вч-СРБ и Lp-PLA2 в плазме по сравнению с группой контроля. На 12 мес наблюдалось увеличение общего холестерина ( $p=0,002$ ), холестерина ЛВП ( $p=0,003$ ) и аполипопротеина А1 (АпоА-I) ( $p=0,049$ ), снижение sCD14 ( $p<0,001$ ) и sCD163 ( $p<0,001$ ). Размер частиц ЛНП увеличился в группе Б на 24 мес ( $p=0,038$ ). Никаких изменений не наблюдалось ни в группе А, ни в группе-контроле. ТКИМ общей СА увеличилась у ВИЧ-инфицированных через 24 мес наблюдения (группа А,  $p=0,053$ ; группа Б,  $p=0,048$ ). Уровни sCD14, sCD163 и вч-СРБ в плазме коррелировали со значениями липидов [49].

В исследовании M. Toribio и соавт. (2020) 252 ВИЧ-инфицированных участника с дислипидемией и отсутствием ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе были рандомизированы для приема питавастатина 4 мг или правастатина 40 мг в течение 52 нед. Используя протеомный подход, ученые продемонстрировали, что прием статинов приводит к значительному снижению уровней ТФР1 (ингибитора пути тканевого фактора), параоксоназы 3 (PON3), рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП-рецептор) и увеличению галектина-4 (Gal-4) и белка 2, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-2), — ключевых протеинов, участвующих в коагуляции, окислительном стрессе и метаболизме глюкозы. Эти данные указывают на потенциальное присутствие у статинов противовоспалительной и ангиопротективной активности у пациентов с ВИЧ-инфекцией в отношении развития атеросклероза [50].

C. De Filippi и соавт. (2018) провели исследование, целью которого явилось изучение влияния терапии статинами на биомаркеры миокардиального фиброза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Сорок ВИЧ-положительных мужчин и женщин участвовали в одноцентровом 12-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (аторвастатина в дозе 40 мг каждый день или плацебо). Авторы констатировали, что sST2 (член семейства рецепторов IL-1 и маркер фиброза и воспаления) увеличивается со временем у ВИЧ (+) пациентов. Было установлено, что белки плазмы крови, позиционируемые в качестве маркеров эффективности терапии статинами у ВИЧ-инфицированных, статистически значимо снижаются на фоне приема 20 мг аторвастатина в течение 12 мес [51, 52].

Отмечены статистически достоверные более низкие уровни интерферон- $\gamma$ -индуцируемого белка 10 (IP-10), IL-10 и IL-12p70 у ВИЧ-инфицированных больных, принимающих статины. При этом наблюдательные данные показывают, что у ВИЧ (+) лиц, находящихся на АРТ, назначение розувастатина достоверно значимо уменьшило уровень ADMA, оказывая защитное действие на сосудистый эндотелий [53, 54].

Использование статинов у ВИЧ-инфицированных пациентов требует осторожности, поскольку статины и антиретровирусные препараты метаболизируются с участием ферментов CYP450, в основном ферментных систем 3A4 и 2C9 [55]. Таким образом, существует возможность неблагоприятного лекарственного взаимодействия статинов и антиретровирусных препаратов. Самые безопасные статины у пациентов, получающих АРТ, — это те, которые не мета-

болизируются/метаболизируются в минимальной степени посредством CYP3A4, или подвергаются глюкуронидированию. К таким статинам относятся правастатин, флувастатин, питавастатин и розувастатин [55].

## Заключение

ВИЧ-ассоциированная кардиоваскулярная патология является новым и актуальным разделом междисциплинарной кардиологии. Различные аспекты влияния ВИЧ-инфекции на возникновение и развитие атеросклеротических ССЗ определяют необходимость дальнейшего детального изучения этой проблемы. ВИЧ-инфицированным пациентам необходим своевременный сердечно-сосудистый скрининг как для выявления факторов риска, так и для ранней диагностики атеросклеротических ССЗ и возможных осложнений. Выбор варианта АРТ у ВИЧ-положительных лиц должен проводиться на основе мультидисциплинарного подхода с привлечением врачей-инфекционистов и кардиологов. Несмотря на полученные данные о неблагоприятном влиянии АРТ на развитие атеросклероза, необходимо продолжить дальнейшую разработку более совершенной терапии ССЗ, а не отказываться от АРТ ввиду высокой опасности ВИЧ-инфекции. Высокий риск ССЗ у пациентов с ВИЧ диктует необходимость внедрения активных мер по первичной и вторичной профилактике ССЗ у данной группы пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации “ВИЧ-инфекция у взрослых”. Разработчики: Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Национальная вирусологическая ассоциация. [Электронный ресурс]. 2020. Clinical guidelines “HIV infection in adults”. Developers: National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. National Virological Association. [Electronic resource] 2020. (In Russ.). <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79>
2. Всемирная организация здравоохранения. ВИЧ/СПИД. 2021. [Электронный ресурс]. Дата обращения 31.01.22. World Health Organization. HIV AIDS. 2021. [Electronic resource]. Accessed 31.01.22. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
3. Mondal P, Aljizeeri A, Small G, Malhotra S, Hari Krishnan P, Affandi JS, Buechel RR, Dwivedi G, Al-Mallah MH, Jain D. Coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(2):510-530. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02280-4>
4. Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):148-154. Goryacheva OG, Koziolova NA, Terekhina NA. HIV-associated pathology of the cardiovascular system. *Russ J Cardiol*. 24(11):148-154. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-148-154>
5. Durstenfeld MS, Hsue PY. Mechanisms and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease among people living with HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2021;16(3):177-185. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000681>
6. Patel AA, Budoff MJ. Coronary Artery Disease in Patients with HIV Infection: An Update. *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2021;21(4):411-417. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00451-9>
7. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;12(16):745-759. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0219-9>
8. Krikke M, van Lelyveld SF, Tesselaar K, Arends JE, Hoepelman IM, Vissers FL. The role of T cells in the development of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):92-98. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.054>
9. Wang T, Yi R, Green LA, Chelvanambi S, Seimetz M, Clauss M. Increased cardiovascular disease risk in the HIV-positive population on ART: potential role of HIV-Nef and Tat. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(5):279-282. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.001>
10. Zaaqoq AM, Khasawneh FA, Smalligan RD. Cardiovascular Complications of HIV-Associated Immune Dysfunction. *Cardiology Research and Practice*. 2015;2015:02638. <https://doi.org/10.1155/2015/302638>
11. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, Waters DD. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients with HIV Infection. *Circulation*. 2004;13(109):1603-1608. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124480.32233.8A>
12. Ho JE, Scherzer R, Hecht FM, Maka K, Selby V, Martin JN, Ganz P, Deeks SG, Hsue PY. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS*. 2012;9(26):1115-1120. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328352ce54>
13. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, Wood K, Holmberg SD, Brooks JT. Low CD4+ T Cell Count Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Events in the HIV Outpatient Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;4(51):435-447. <https://doi.org/10.1086/655144>
14. Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;5(55):615-619. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181f4b752>

15. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, Zimmerman R, Braunstein SL. Trends in Cardiovascular Disease Mortality among Persons with HIV in New York City, 2001–2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;8(63):1122–1129. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw470>
16. Royston L, Isnard S, Lin J, Routy JP. Cytomegalovirus as an Uninvited Guest in the Response to Vaccines in People Living with HIV. *Viruses*. 2021;13(7):1266. <https://doi.org/10.3390/v13071266>
17. Schnittman SR, Hunt PW. Clinical consequences of asymptomatic cytomegalovirus in treated human immunodeficiency virus infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2021;16(3):168–176. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000678>
18. Knudsen A, Kristoffersen US, Panum I, Hansen YB, Skottrup PD, Hasbak P, Kjaer A, Lebech AM. Coronary artery calcium and intima-media thickness are associated with level of cytomegalovirus immunoglobulin G in HIV-infected patients. *HIV Medicine*. 2019;1(20):60–62. <https://doi.org/10.1111/hiv.12672>
19. Masiá M, Robledano C, Ortiz de la Tabla V, Antequera P, López N, Gutiérrez F. Increased Carotid Intima-Media Thickness Associated with Antibody Responses to Varicella-Zoster Virus and Cytomegalovirus in HIV-Infected Patients. *PLoS ONE*. 2013;5(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064327>
20. Luján JA, Rugeles MT, Taborda NA. Contribution of the Microbiota to Intestinal Homeostasis and its Role in the Pathogenesis of HIV-1 Infection. *Current HIV Research*. 2019;17(1):13–25. <https://doi.org/10.2174/1570162X1766619031114808>
21. Sim JH, Mukerji SS, Russo SC, Lo J. Gastrointestinal Dysfunction and HIV Comorbidities. *Current HIV/AIDS Reports*. 2021;18(1):57–62. <https://doi.org/10.1007/s11904-020-00537-8>
22. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, Neaton JD, Grund B, Neuhaus J, Vjecha MJ, Calmy A, Koelsch KK, Lundgren JD. Interleukin 6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than High-Sensitivity C-Reactive Protein or D-Dimer during HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;3(214):408–416. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw173>
23. Head BM, Mao R, Keynan Y, Rueda ZV. Inflammatory mediators and lung abnormalities in HIV: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226347>
24. Tawakol A, Ishai A, Li D, Takx RA, Hur S, Kaiser Y, Pampaloni M, Rupert A, Hsu D, Sereti I, Fromentin R, Chomont N, Ganz P, Deeks SG, Hsue PY. Association of arterial and lymph node inflammation with distinct inflammatory pathways in human immunodeficiency virus infection. *JAMA Cardiology*. 2017;2(2):163–171. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4728>
25. Kelesidis T, Tran TT, Stein JH, Brown TT, Moser C, Ribaldo HJ, Dube MP, Murphy R, Yang OO, Currier JS, McComsey GA. Changes in Inflammation and Immune Activation with Atazanavir-, Raltegravir-, Darunavir-Based Initial Antiviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;4(61):651–660. <https://doi.org/10.1093/cid/civ327>
26. Kim CJ, Rousseau R, Huibner S, Kovacs C, Benko E, Shahabi K, Kandel G, Ostrowski M, Kaul R. Impact of intensified antiretroviral therapy during early HIV infection on gut immunology and inflammatory blood biomarkers. *AIDS*. 2017;31(11):1529–1534. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001515>
27. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, Burdo TH, Williams KC, Sponseller CA, McCurdy Pate M, Aberg JA, Zanni MV, Grinspoon SK. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS*. 2017;31(6):797–806. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001427>
28. O'Brien MP, Hunt PW, Kitch DW, Klingman K, Stein JH, Funderburg NT, Berger JS, Tebas P, Clagett B, Moisi D, Utay NS, Aweeka F, Aberg JA. Randomized Placebo Controlled Trial of Aspirin Effects on Immune Activation in Chronically Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults on Virologically Suppressive Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(1):ofw278. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw278>
29. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(8):1248–1259. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu254>
30. Longenecker CT, Funderburg NT, Jiang Y, Debanne S, Storer N, Labbato DE, Lederman MM, McComsey GA. Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Medicine*. 2013;14(6):385–390. <https://doi.org/10.1111/hiv.12013>
31. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(4):452–463. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq071>
32. Sinha A, Ma Y, Scherzer R, Hur S, Li D, Ganz P, Deeks SG, Hsue PY. Role of T-Cell Dysfunction, Inflammation, and Coagulation in Microvascular Disease in HIV. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(12):e004243. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004243>
33. Leyes P, Cofan M, González-Cordón A, de Lazzari E, Trabal J, Domingo P, Negredo E, Vidal F, Forga MT, Gatell JM, Ros E, Martínez E. Increased cholesterol absorption rather than synthesis is involved in boosted protease inhibitor-associated hypercholesterolaemia. *AIDS*. 2018;32(10):1309–1316. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001837>
34. Greffrath WP, du Plessis JM, Viljoen M, Cockeran M. Hypertriglyceridaemia and the risk of pancreatitis six months post lopinavir/ritonavir initiation. *South African Journal of HIV Medicine*. 2018;19(1):766. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.766>
35. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2014;11(3):271–278. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0219-7>
36. Ciccullo A, Baldin G, Putaggio C, Di Giambenedetto S, Borghetti A. Comparative safety review of recommended, first-line single-tablet regimens in patients with HIV. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2021;20(11):1317–1332. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1931115>
37. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, Longenecker CT, Strachan F, Bagchi S, Whiteley W, Rajagopalan S, Kottlil S, Nair H, Newby DE, McAllister DA, Mills NL. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
38. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(14):e012241. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012241>
39. Knudsen AD, Gelpi M, Afzal S, Ronit A, Roen A, Mocroft A, Lundgren J, Nordestgaard B, Sillesen H, Lebech AM, Køber L, Kofoed KF, Nielsen SD. Brief Report: Prevalence of Peripheral Artery Disease Is Higher in Persons Living with HIV Compared with Uninfected Controls. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018;79(3):381–385. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001795>
40. Tort O, Escribà T, Egaña-Gorroño L. Cholesterol efflux responds to viral load and CD4 counts in HIV+ patients and is dampened in HIVexposed. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(11):2108–2115. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088153>
41. Ozdemir S, Ozdemir E, Birlik B, Demirdal T. The Value of Carotid Intima-Media Thickness in the Detection of Atherosclerosis in HIV (+) Patients Subclinical Atherosclerosis in HIV (+). *Journal of College Physicians and Surgens Pakistan*. 2021;30(7):759–764. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.07.759>
42. Sharma A, Gupta N, Srivastava D. Carotid intima-media thickness, flow-mediated dilatation and proteinuria in patients of human immunodeficiency virus-positive patients: A case-control study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018;7(2):362–367. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_34\\_17](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_34_17)
43. Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV Medicine*. 2017;18(4):275–283. <https://doi.org/10.1111/hiv.12428>
44. Peyracchia M, De Lio G, Montrucchio C, Omedè P, d'Ettore G, Calcagno A, Vullo V, Cerrato E, Pennacchi M, Sardella G, Manga P, GrossoMarra W, Vullo F, Fedele F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Vachiat A, Bonora S, Rinaldi M, Mancone M, D'Ascenzo F. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CVORE, a multicenter study. *Atherosclerosis*. 2018;274:218–226. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.001>
45. Sarfo FS, Nichols M, Ageyi B, Singh A, Ennin E, Nyantakyi AD, Asibey SO, Tagge R, Gebregziabher M, Jenkins C, Ovbiagele B. Burden of subclinical carotid atherosclerosis and vascular risk factors among people living with HIV in Ghana. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;397:103–111. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.12.026>



46. Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В., Кушакова Т.Е. Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию. *Кардиосоматика*. 2014;5(2):36-40. Чукаева И, Комарова ИВ, Кравченко АВ, Кушакова ТЕ. The role of HIV infection in the development of risk factors for cardiovascular diseases in people with a natural course of HIV infection and receiving antiretroviral therapy. *Cardiosomatica*. 2014;5(2):36-40. (In Russ.).
47. Arnaiz de Las Revillas F, Gonzalez-Quintanilla V, Parra JA, Palacios E, Gonzalez-Rico C, Arminanzas C, Gutierrez-Cuadra M, Oterino A, Farinas-Alvarez C, Farinas MC. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in patients with HIV infection. *Scientific Reports*. 2021;11(1):18431. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97795-2>
48. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, Hodis HN, Tracy RP, Post WS, Haberlen SA. Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(4): e0214735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214735>
49. Di Yacovo S, Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Navarro A, Sviridov D, Javaloyas M, Vila R, Vernet A, Low H, Peñafiel J, García B, Ordoñez-Llanos J, Podzamczak D. Lipids, biomarkers, and subclinical atherosclerosis in treatment-naïve HIV patients starting or not starting antiretroviral therapy: Comparison with a healthy control group in a 2-year prospective study. *PLoS One*. 2020;15(8): e0237739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237739>
50. Toribio M, Fitch KV, Stone L, Zanni MV, Lo J, de Filippi C, Sponseller CA, Lee H, Grundberg I, Thompson MA, Aberg JA, Grinspoon SK. Assessing statin effects on cardiovascular pathways in HIV using a novel proteomics approach: Analysis of data from INTREPID, a randomized controlled trial. *EBioMedicine*. 2018;35:58-66. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.039>
51. De Filippi C, Christenson R, Joyce J, Park EA, Wu A, Fitch KV, Looby SE, Lu MT, Hoffmann U, Grinspoon SK, Lo J. Statin Effects on Myocardial Fibrosis Markers in People Living With HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018;78(1):105-510. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001644>
52. De Filippi C, Lo J, Christenson R, Grundberg I, Stone L, Zanni MV, Hang L, Grinspoon S. Novel mediators of statin effects on plaque in HIV: a proteomics approach. *AIDS*. 2018;32(7):867-876. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001762>
53. Dirajlal-Fargo S, Kamari V, Sattar A, Alan K, Funderburg N, Labbato D, Pirro L, Longenecker CT, Wilson WH, McComsey G. Effect of statin on arginine metabolites in treated HIV-infection. *Atherosclerosis*. 2017; 266:74-80. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.030>
54. Hussain SK, Golozar A, Widney DP, Rappocciolo G, Penugonda S, Bream JH, Martinez-Mazda O. Effect of Statin Use on Inflammation and Immune Activation Biomarkers in HIV-Infected Persons on Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021;37(5):357-367. <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0127>
55. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context*. 2022; 11:2021-8-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>

Поступила 26.03.2022

Received 26.03.2022

Принята к печати 11.04.2022

Accepted 11.04.2022

## Участие VEGF в регуляции неканонического сигнального пути Notch в клетках эндотелия

© И.Б. БЕЛОГЛАЗОВА<sup>1</sup>, Е.С. ЗУБКОВА<sup>1</sup>, К.В. ДЕРГИЛЕВ<sup>1</sup>, Е.И. РАТНЕР<sup>1</sup>, А.А. ГУСЕВА<sup>1</sup>, М.Ю. МЕНЬШИКОВ<sup>1</sup>, Е.В. ПАРФЕНОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

### Резюме

Формирование сосудистой сети (ангиогенез и последующая васкуляризация) в зоне повреждения происходит при взаимодействии эндотелиальных и муральных клеток. Межклеточная коммуникация осуществляется путем паракринного воздействия, в частности, за счет секреции муральными клетками VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) — ключевого фактора, стимулирующего ангиогенез, а также прямыми межклеточными контактами. Одним из основных механизмов, регулирующих межклеточные взаимодействия, является сигнальный путь Notch, определяющий выбор направления развития контактирующих клеток и регулирующий их способность к самообновлению, росту, выживанию, дифференцировке и апоптозу. **Цель исследования** — изучение возможности пересечения сигнальных путей, запускаемых VEGF, и неканонического Notch. Мы оценили степень влияния VEGF и Notch на способность клеток эндотелия пупочной вены (HUVEC) формировать сосудистые отростки на 3D-модели ангиогенеза в фибриновом геле *in vitro*.

Мы обнаружили, что ингибитор VEGF (DMH4) значительно снижал количество и длину эндотелиальных отростков. Ингибиторы сигнализации Notch также подавляли формирование отростков, но в меньшей степени. Анализ изменения протектомоного профиля фосфорформ ряда киназ в эндотелиальных клетках после добавления VEGF и/или Jagged1 (лиганд системы Notch) показал, что VEGF усиливает фосфорилирование фактора транскрипции CREB, в то время как Jagged1 активирует такие компоненты неканонической сигнализации Notch, как HCK, усиливает экспрессию Hsp60 и b-катенина и подавляет фосфорилирование киназы p70S6. Совместное действие VEGF и Jagged1 приводит к усилению активации HCK и подавлению p70S6.

**Ключевые слова:** VEGF, Notch, HCK, p70S6, Hsp60, CREB, b-катенин, эндотелий, 3D-модель ангиогенеза.

### Информация об авторах:

Белоглазова И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Зубкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Дергилев К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Ратнер Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0920-4029>

Гусева А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2933-7374>

Меньшиков М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>

Парфенова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

**Автор, ответственный за переписку:** Белоглазова И.Б. — e-mail: [irina.beloglazova@cardio.ru](mailto:irina.beloglazova@cardio.ru)

### Как цитировать:

Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Ратнер Е.И., Гусева А.А., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В. Участие VEGF в регуляции неканонического сигнального пути Notch в клетках эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):33–39. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702133>

## VEGF in regulation of non-canonical Notch signaling pathway in endothelial cells

© I.B. BELOGLAZOVA<sup>1</sup>, E.S. ZUBKOVA<sup>1</sup>, K.V. DERGILEV<sup>1</sup>, E.I. RATNER<sup>1</sup>, A.A. GUSEVA<sup>1</sup>, M.YU. MENSNIKOV<sup>1</sup>, YE.V. PARFENOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To investigate the possibility of crosstalk between VEGF and non-canonical Notch signaling pathways.

**Material and methods.** We evaluated the influence of VEGF and Notch on ability of umbilical vein endothelial cells (HUVEC) to form vascular sprouts in 3D fibrin gel *in vitro* angiogenesis assay.

**Results.** We found that VEGF inhibitor (DMH4) significantly reduced the number and length of endothelial sprouts. Notch signaling

inhibitors reduced sprout formation to a lesser extent. Analysis of phospho-kinase proteomic profile of endothelial cells after addition of VEGF and/or Jagged1 (Notch ligand) showed that VEGF enhances CREB transcription factor phosphorylation, while Jagged1 activates such components of non-canonical Notch signaling as HCK, enhances expression of Hsp60 and b-catenin, and suppresses phosphorylation of p70S6 kinase. The combined action of VEGF and Jagged1 leads to enhanced HCK activation and suppression of p70S6.

**Keywords:** VEGF, Notch, HCK, p70S6, Hsp60, CREB, b-catenin, endothelium, 3D model of angiogenesis.

#### Information about the authors:

Beloglazova I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2345-3681>

Zubkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Dergilev K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Ratner E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0920-4029>

Guseva A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2933-7374>

Menshikov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>

Parfyonova Ye.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

**Corresponding author:** Beloglazova I.B. — e-mail: [irina.beloglazova@cardio.ru](mailto:irina.beloglazova@cardio.ru)

#### To cite this article:

Beloglazova IB, Zubkova ES, Dergilev KV, Ratner EI, Guseva AA, Menshikov MYu, Parfyonova YeV. VEGF in regulation of non-canonical Notch signaling pathway in endothelial cells. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):33–39. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702133>

## Введение

Сосудистая система является одним из важнейших органов, обеспечивающих доставку кислорода, питательных веществ, гормонов во все ткани организма. Длина сосудистой сети составляет около 100 км, причем большая часть длины приходится на капилляры. Ангиогенез — отращивание новых сосудов от уже сформированных — играет важную роль в эмбриогенезе, регенерации тканей, заживлении ран, росте и метастазировании опухолей [1]. Эндотелиальные клетки крайне чувствительны ко всем повреждениям, происходящим в организме, особенно к гипоксии и воспалению. Это свойство особенно важно в ходе регенерации повреждений, где необходимо быстрое восстановление кровоснабжения, для быстрого заживления.

Одним из сильных ангиогенных стимулов является VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Его количество в поврежденной ткани резко возрастает в ответ на гипоксию, а также механическое растяжение [2]. Связываясь со своими рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, VEGF повышает проницаемость эндотелия и запускает пролиферацию, миграцию и усиливает выживаемость эндотелиальных клеток [3]. Синергия сигнальной системы VEGF и Notch обеспечивает формирование сбалансированной сосудистой сети [4].

Сигнализация Notch является одним из главных механизмов, контролирующих межклеточные взаимодействия. Она регулирует направление развития соседних клеток, а также определяет их способность к самообновлению, росту, выживанию, дифференцировке и апоптозу (рис. 1). У млекопитающих известно 4 разных типа рецепторов Notch (Notch 1, Notch 2, Notch 3, Notch 4 и 5 лигандов, делящихся на два семейства: Delta like и Jagged (Dll1, Dll3, Dll4, Jagged1 и Jagged2) [5].

При канонической сигнализации взаимодействие лиганда с рецептором Notch приводит к отщеплению внутриклеточной части рецептора — NICD с помощью протеазы  $\gamma$ -секретазы (рис. 1) с последующим транспортом NICD в ядро, что приводит к активации транскрипции генов, регулируемых Notch [6]. В ходе неканонического

сигнального пути активация Notch запускает сигнальные пути PI3K/Akt и NF- $\kappa$ B, а также подавляет активность b-катенина [7].

Сигнальный путь Notch определяет процесс ветвления/отрастания эндотелия с выбором развития эндотелиальной клетки в лидирующую tip или следующую за ней stalk, а также стабилизацию образовавшегося сосудистого отростка через взаимодействие с муральными клетками [8].

Среди муральных клеток особая роль в регуляции ангиогенеза принадлежит мезенхимальным стромальным клетками (МСК), которые участвуют не только в стабилизации образующегося сосуда, но и в стимуляции образования первичного сосудистого отростка [9, 10].

Ранее мы показали, что МСК стимулируют образование капиллярно-подобной сети эндотелиальными клетками на 2D-модели сокультивирования *in vitro*. Это происходило, в частности, за счет того, что МСК секретируют значительное количество VEGF. Кроме того, МСК и эндотелиальные клетки контактировали через Notch-систему, что приводило к повышению более чем в 10 раз экспрессии лиганда Jagged1 на поверхности МСК [11].

Цель исследования — изучить пересечение сигнальных путей от рецепторов VEGF и неканонического Notch.

## Материал и методы

### Клетки

В работе использовали клетки МСК линии ASC52Telo из коллекции человеческих биоматериалов Института Регенеративной медицины (Lomonosov Moscow State University, collection ID:MSU\_MSC\_AD; repository catalogue at [www.human.depo.msu.ru](http://www.human.depo.msu.ru)). МСК культивировали в полной среде DMEM-GlutaMAX (Life Technologies) с добавлением 10% FBS (HyClone) и пенициллина/стрептомицина (Life Technologies).

Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) выделяли согласно опубликованному протоколу [12] из здоровых доноров. Пуповины были собраны в акушерском отделении больницы ФГБУ «НМИЦ акушерства,

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России после письменного информированного согласия всех женщин. Клетки HUVEC культивировали в полной среде EGM-2 (Lonza). В работе использовали клетки от 3 доноров.

### 3D-модель ангиогенеза в фибриновом геле

В работе использовали метод, описанный нами ранее [13]. *Кратко:* покрытые клетками HUVEC «бусы» были окрашены 5 мкМ флуоресцентным красителем CellTracker Green CMFDA (Thermo Fisher Scientific Inc.). МСК смешивали с суспензией бус в растворе фибриногена/апротинина до конечной концентрации  $8 \times 10^4$  клеток/мл.

После затвердевания геля в каждую лунку осторожно добавляли по 1 мл среды EGM2, содержащем следующие ингибиторы: ингибитор  $\gamma$ -секретазы 10 мкМ Compound E (Merck Biosciences), ингибитор внутриклеточной сигнализации Notch, блокирующий сборку транскрипционного комплекса Notch SAHM1 (Tocris Bioscience) 20 мкМ (рис. 1), антагонист VEGFR DMH4 3 мкМ (Tocris Bioscience). В качестве контроля использовали DMSO. Среду меняли на свежую каждый день. Через 3 дня гели фиксировали 10% раствором формалина в течение 30 мин. Репрезентативные изображения получали с помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert 200M (Carl Zeiss). Длину и степень ветвления отростков на полученных снимках измеряли с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США). Эксперимент выполнялся в трех независимых повторах.

### Анализ протеомного профиля фосфоформ киназ

Влияние VEGF на неканонический сигнальный путь Notch оценивали с помощью набора Human Phospho-Kinase Array Kit (№ARY003B). Для этого клетки HUVEC переводили в ЕВМ, содержащий 0,1% человеческого сывороточного альбумина (ЧСА). Затем в соответствующие чашки добавляли 25 мкг рекомбинантного Jagged1 (11648-P02P, Sinobiology) и инкубировали 4,5 ч. Затем к клеткам добавляли рекомбинантный VEGF-A 165 (SciStore) до концентрации 26 нг/мл на 15 мин. Затем все процедуры выполняли на льду. Клетки промывали фосфатно-солевым буфером и лизировали в соответствии с рекомендациями производителя. На мембрану вносили лизат, содержащий 300 мкг суммарного белка. Далее действовали в соответствии с рекомендациями производителя. Детекцию хемилюминисцентного сигнала производили с помощью геле-документирующей системы Fusion-SL 3500.WL (Франция). Данные обрабатывали в программе ImageJ (NIH) с использованием плагина Protein Array Analyzer.

### Статистический анализ

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Достоверность оценивали с помощью парного *t*-теста Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Для оценки степени влияния VEGF и Notch на способность клеток HUVEC формировать сосудистые отростки мы использовали 3D-модель ангиогенеза в фибриновом геле как наиболее приближенную к ситуации *in vivo*. В качестве ингибиторов сигнализации Notch использовали

ингибитор  $\gamma$ -секретазы (Compound E) и SAHM1 — ингибитор, блокирующий сборку транскрипционного комплекса Notch (см. рис. 1).

Помимо бус, покрытых эндотелиальными клетками, фибриновый гель содержал МСК, тем самым имитируя процессы ангиогенеза, происходящие *in vivo*. Мы обнаружили, что ингибитор  $\gamma$ -секретазы (см. рис. 1) достоверно снижал количество отростков в  $2,30 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ) раз, а их длину в  $1,74 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ) раз (рис. 2). SAHM1 достоверно снижал количество отростков в  $2,54 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ) раз, а их длину — в  $2,12 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ) раз (см. рис. 2).

МСК, содержащиеся в фибриновом геле, служат источником VEGF, как было показано нами ранее [11]. В качестве ингибитора внутриклеточной сигнализации от VEGF мы использовали DMH4 — антагонист рецепторов VEGFR1 и VEGFR2. Мы обнаружили, что DMH4 достоверно снижал количество отростков в  $12,40 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ) раз, а их длину — в  $4,36 \pm 0,20$  ( $p < 0,05$ ) раз (см. рис. 2).

В наших предыдущих исследованиях на 2D-модели контактного сокультивирования HUVEC и МСК мы выявили увеличение экспрессии Notch-лиганда Jagged1 на поверхности МСК. Поэтому в настоящем исследовании мы использовали рекомбинантный Jagged1 для активации сигнального пути Notch в монокультуре HUVEC (без МСК). Изменения активности сигнальных путей, запускаемых VEGF и Jagged1, оценивали по изменению протеомного профиля фосфоформ киназ.

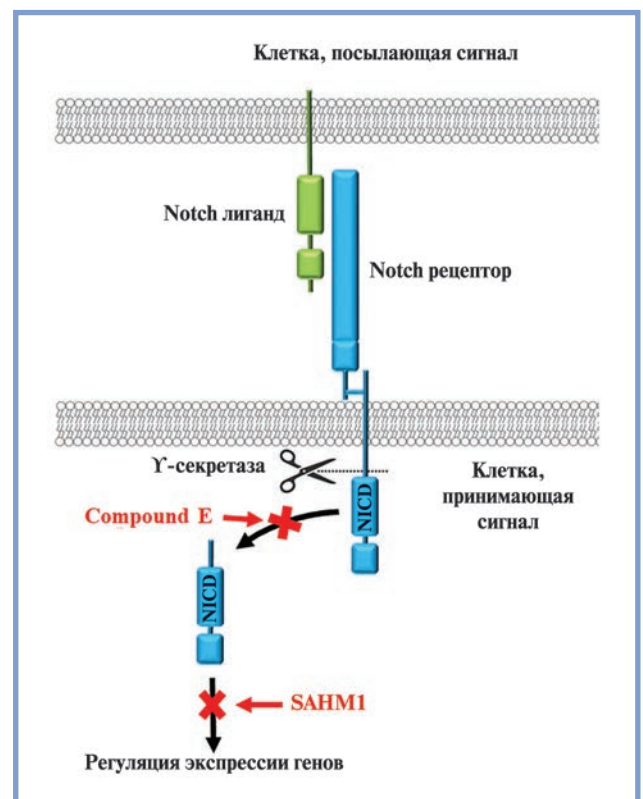
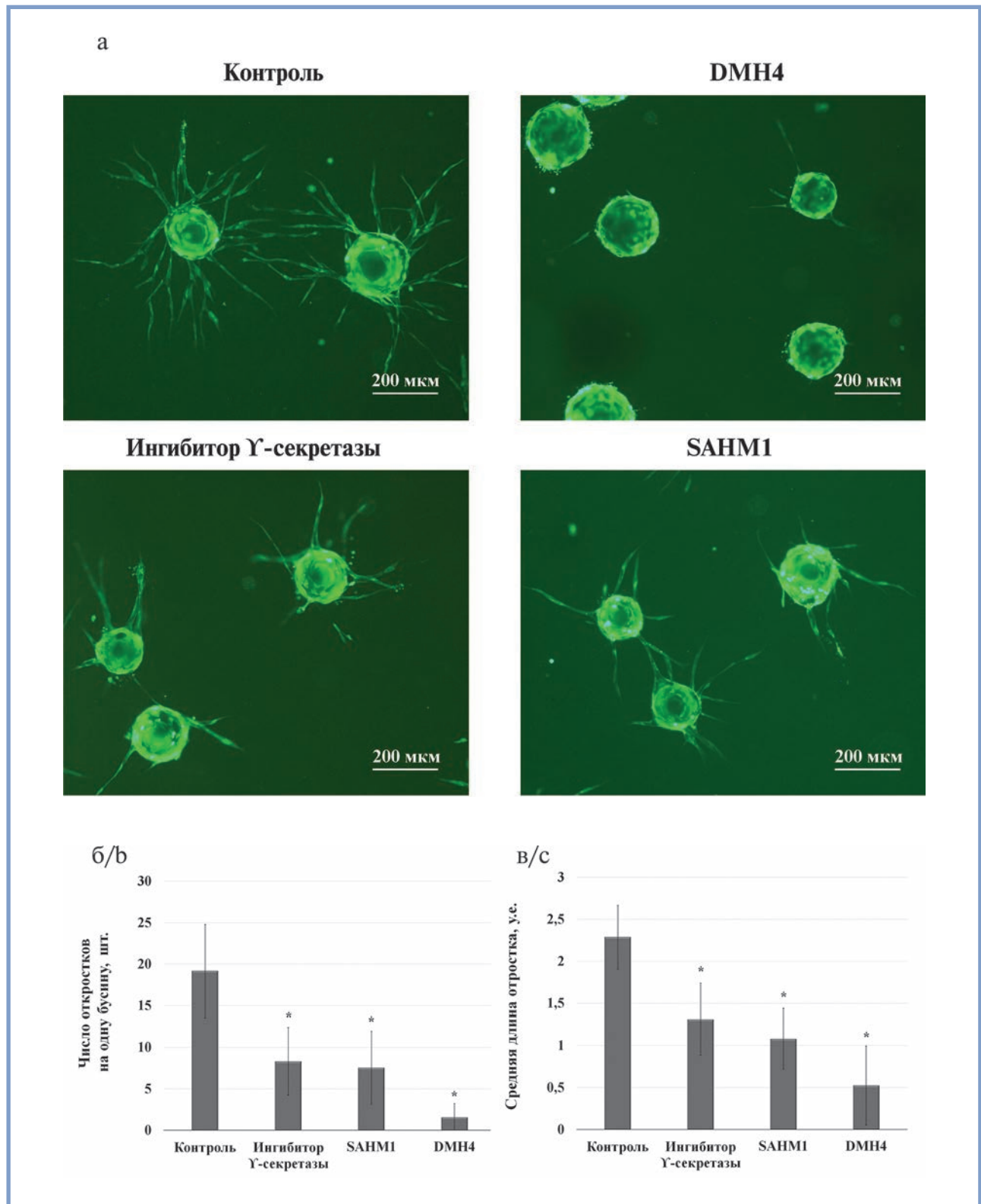


Рис. 1. Notch-сигнализация между двумя контактирующими клетками. На схеме отмечены ингибиторы сигнального пути Notch. Compound E — ингибитор  $\gamma$ -секретазы, SAHM1 — ингибитор внутриклеточной передачи сигнала от Notch 1.

Fig. 1. Notch signaling between two contacting cells. Inhibitors of the Notch signaling pathway are marked on the diagram.

Compound E —  $\gamma$ -secretase inhibitor, SAHM1 — Notch pathway inhibitor.

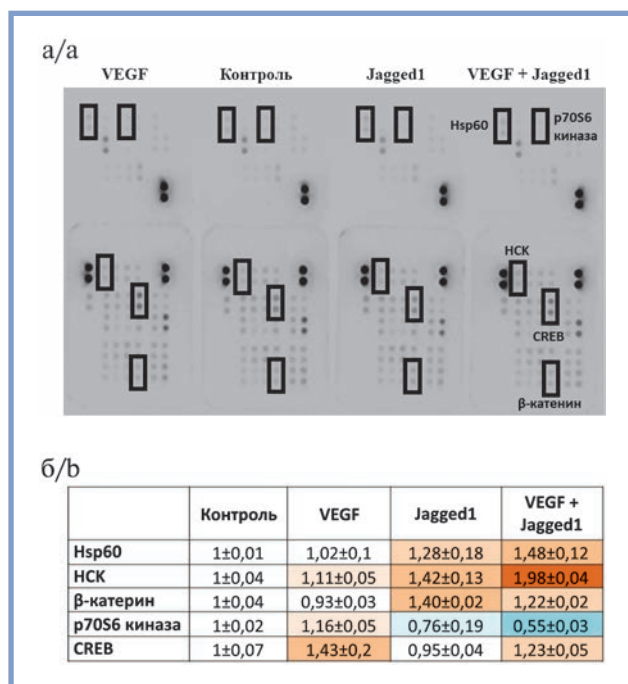


**Рис. 2. Ингибиторный анализ на 3D-модели ангиогенеза.**

Декстрановые «бусы», покрытые HUVEC (зеленые), суспендировали в фибриновом геле вместе с МСК (немеченые) в присутствии ингибиторов: сигнализации Notch (SAHM1),  $\gamma$ -секретазы (Compound E) и сигнализации VEGFR (DMH4). а — репрезентативные изображения получали на 3-й день культивирования. Подсчет количества (б) и средней длины (в) сосудистых отростков проводили с помощью программы ImageJ (NIH). \* —  $p < 0,05$  в сравнении с соответствующими контролями.

**Fig. 2. Inhibitory analysis in the 3D angiogenesis model.**

HUVEC-coated dextran beads (green) were suspended in fibrin gel along with MSC (unlabeled) in the presence of inhibitors: Notch signaling (SAHM1),  $\gamma$ -secretase (Compound E) and VEGFR signaling (DMH4). а — representative images obtained at 3<sup>rd</sup> day of culture. The number (b) and average length (c) of vascular sprouts were calculated using ImageJ (NIH) software. \* —  $p < 0,05$  in comparison with the corresponding controls.



**Рис. 3.** Анализ протеомного профиля фосфоформ киназ в HUVEC, стимулированных VEGF, рекомбинантным белком hJagged1 или их комбинацией, в сравнении с нестимулированным контролем.

а — репрезентативные данные эксперимента; б — результаты анализа данных в виде тепловой карты изменения протеомного профиля фосфоформ киназ. Данные представлены в виде отношения к контролю ± стандартное отклонение.

**Fig. 3.** Analysis of phosphokinase proteomic profile in HUVEC, stimulated by VEGF, recombinant hJagged1 protein or its combination, compared to untreated control.

а — representative array data; б — data analysis results as a heat map of phosphokinase proteomic profile changes. Data are presented as a ratio to control ± standard deviation.

Мы обнаружили, что добавление Jagged1 приводит к увеличению количества Hsp60, HSK (фосфорилированной по сайту Y411), β-катерина и снижает количество киназы p70S6 (фосфорилированной по сайтам T421/S424). Одновременное добавление VEGF165 и Jagged1 приводит к увеличению содержания фосфоформы HSK и уменьшению фосфоформы киназы p70S6 (рис. 3).

## Обсуждение

Мы обнаружили, что VEGF и Jagged1 запускают активацию разных сигнальных путей в клетках эндотелия.

Добавление VEGF приводит к фосфорилированию транскрипционного фактора CREB (S133) в HUVEC, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [14]. CREB представляет собой цАМФ-зависимый, индуцируемый транскрипционный фактор. Широкий геномный скрининг мест связывания для CREB показал, что он может контролировать экспрессию более 4 тыс. генов [15]. Фосфорилирование CREB по Ser133 в ответ на увеличение концентрации цАМФ, приводит к его активации, димеризации и связыванию с консервативной последовательностью ДНК в промоторах таргетных генов в составе транскрипционного комплекса из CREB-связывающего белка (СВР), РНК-

полимеразы II и РНК-геликазы А. [16]. Этот комплекс запускает экспрессию генов, контролируемых пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, метастазирование и метаболизм. Один из известных путей активации CREB осуществляется через PI3K/АКТ [17].

В свою очередь Jagged1 активирует HSK, Hsp60, β-катерин и ингибирует фосфорилирование p70S6 киназы (рис. 3), что может указывать на активацию неканонического сигнального пути Notch.

Киназа гемопоэтических клеток (НСК) является членом семейства SRC цитоплазматических тирозиновых киназ. Для киназ семейства SRC было показано, что они могут выступать как в роли субстрата, так и активаторов ряда ростовых факторов [18]. Механизм действия HSK хорошо изучен только в регуляции иммунных ответов. Помимо этого существуют данные, свидетельствующие об участии HSK в активации сигнального пути TGF-β/Smad3 на фибробластах и эмбриональных клетках почки линии HEK293 [19, 20].

Наши результаты подтверждают возможность участия HSK в неканонической сигнализации Notch в эндотелиальных клетках. Мы предполагаем, что взаимодействие Jagged1 с рецептором на поверхности HUVEC способствует фосфорилированию HSK посредством мембран-ассоциированных активаторов [19].

При стимуляции клеток эндотелия одновременно и Jagged1 и VEGF наблюдается аддитивный эффект на активацию HSK и рибосомальной S6-киназы (p70S6) (см. рис. 3).

Рибосомальная S6-киназа (p70S6) 70 кДа, нижестоящая мишень PI3K и ERK (MAPK) является важным регулятором клеточного цикла и пролиферации клеток. Показано, что VEGF-A запускает фосфорилирование p70S6 киназы [21]. В то же время p70S6 подавляет экспрессию VEGF и HIF-1α — важных индукторов ангиогенеза [22]. Мы обнаружили, что Jagged1 способен подавлять ее активацию и совместное добавление с VEGF усиливает ингибирующий эффект Jagged1.

Кроме влияния на фосфорилирование киназ, выявлена тенденция к увеличению экспрессии β-катерина и белка теплового шока 60 (Hsp60), который представляет собой молекулярный шаперон, участвующий в сворачивании преимущественно митохондриальных белков и активируется в условиях митохондриального стресса [23]. Вместе с тем роль Hsp60 в эндотелиальных клетках исследована мало. Мы показали, что Hsp60 возможно участвует в передаче неканонической сигнализации Notch и его экспрессия возрастает и при добавлении одного Jagged1 и при совместном добавлении с VEGF.

На основе полученных данных нами предложена схема неканонической сигнализации Notch и ее пересечения с внутриклеточной сигнализацией, вызванной VEGF (рис. 4).

## Заключение

Нами обнаружен неканонический путь сигнализации Notch, который включает в себя HSK, Hsp60, β-катерин и p70S6. Кроме того, участие VEGF в регуляции неканонического сигнального пути Notch происходит путем пересечения в активации HSK и подавлении p70S6.

Полученные данные могут иметь важное значение при создании васкуляризированных ткане-инженерных конструкций.

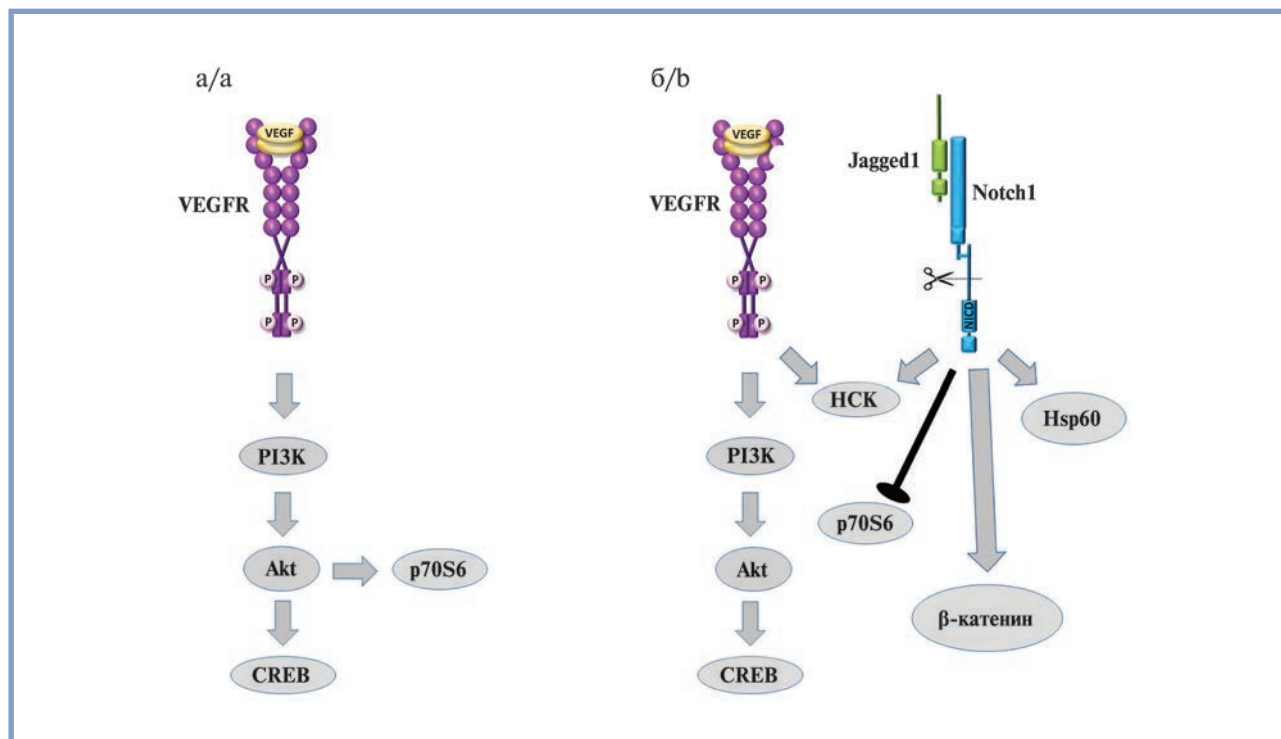


Рис. 4. Предполагаемая схема пересечения внутриклеточной сигнализации VEGF и неканонического Notch.

Fig. 4. Proposed schematic representation of VEGF and non-canonical Notch intracellular signaling crosstalk.

#### Финансовая поддержка

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-015-00511 и ГЗ НИР №НИОКТР 121031300093-3 «Оценка роли межклеточных взаимодействий и энергетического метаболиз-

ма в регуляции функции эпикарда для разработки новых технологий стимуляции регенеративных процессов в сердце».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873-887. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.039>
- Li J, Hampton T, Morgan JP, Simons M. Stretch-induced VEGF expression in the heart. *The Journal of Clinical Investigation*. 100(1):18-24. <https://doi.org/10.1172/JCI119510>
- Carmeliet P, Collen D. Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;902:249-262. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06320.x>
- Blanco R, Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(1):a006569. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006569>
- Dergilev KV, Zubkova ES, Beloglazova IB, Menshikov MY, Parfyonova EV. Notch signal pathway — therapeutic target for regulation of reparative processes in the heart. *Therapeutic archive*. 2018;90(12):112-121. <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000014>
- Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*. 2009;137(2):216-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.045>
- Gude N, Sussman M. Notch signaling and cardiac repair. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(6):1226-1232. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.007>
- Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell and Tissue Research*. 2003;314(1):15-23. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0745-x>
- Masuda H, Asahara T. Post-natal endothelial progenitor cells for neovascularization in tissue regeneration. *Cardiovascular Research*. 2003;58(2):390-398. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00785-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00785-x)
- Zimmerlin L, Donnemberg VS, Pfeifer ME, Meyer EM, Péault B, Rubin JP, Donnemberg AD. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry part A*. 2010;77(1):22-30. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20813>
- Beloglazova I, Stepanova V, Zubkova E, Dergilev K, Koptelova N, Tyurin-Kuzmin PA, Dyikanov D, Plekhanova O, Cines DB, Mazar AP, Parfyonova Y. Mesenchymal stromal cells enhance self-assembly of a HUVEC tubular network through uPA-uPAR/VEGFR2/integrin/NOTCH crosstalk. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2022;1869(1):119157. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2021.119157>
- Baudin B, Bruneau A, Bosselut N. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells. *Nature Protocols*. 2007;2:481-485. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.54>
- Zubkova ES, Beloglazova IB, Makarevich PI, Boldyreva MA, Sukhareva OY, Shestakova MV, Dergilev KV, Parfyonova YV, Menshikov MY. Regulation of Adipose Tissue Stem Cells Angiogenic Potential by Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016;117(1):180-96. <https://doi.org/10.1002/jcb.25263>
- Mayo LD, Kessler KM, Pincheira R, Warren RS, Donner DB. Vascular endothelial cell growth factor activates CRE-binding protein by signaling through the KDR receptor tyrosine kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(27):25184-25189. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102932200>

15. Steven A, Friedrich M, Jank P, Heimer N, Budczies J, Denkert C, Seliger B. What turns CREB on? And off? And why does it matter? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(20):4049-4067. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03525-8>
16. Sapio L, Salzillo A, Ragone A, Illiano M, Spina A, Naviglio S. Targeting CREB in Cancer Therapy: A Key Candidate or One of Many? An Update. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3166. <https://doi.org/10.3390/cancers12113166>
17. Sun EJ, Wankell M, Palamuthusingam P, McFarlane C, Hebbard L. Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*. 2021;9(11):1639. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111639>
18. Patel A, Sabbineni H, Clarke A, Somanath PR. Novel roles of Src in cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition, vascular permeability, microinvasion and metastasis. *Life Science Journal*. 2016;157:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.05.036>
19. Poh AR, O'Donoghue RJ, Ernst M. Hematopoietic cell kinase (HCK) as a therapeutic target in immune and cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6(18):15752-15771. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4199>
20. Wei C, Li L, Menon MC, Zhang W, Fu J, Kidd B, Keung KL, Woytovich C, Greene I, Xiao W, Salem F, Yi Z, He JC, Dudley JT, Murphy B. Genomic Analysis of Kidney Allograft Injury Identifies Hematopoietic Cell Kinase as a Key Driver of Renal Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(5):1385-1393. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016020238>
21. Huber S, Bruns CJ, Schmid G, Hermann PC, Conrad C, Niess H, Huss R, Graeb C, Jauch KW, Heeschen C, Guba M. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney International*. 2007;71(8):771-777. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002112>
22. Bian CX, Shi Z, Meng Q, Jiang Y, Liu LZ, Jiang BH. P70S6K 1 regulation of angiogenesis through VEGF and HIF-1alpha expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;398(3):395-399. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.06.080>
23. Pellegrino MW, Nargund AM, Haynes CM. Signaling the mitochondrial unfolded protein response. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2013;1833(2):410-416. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.02.019>

Поступила 21.03.2022

Received 21.03.2022

Принята к печати 11.04.2022

Accepted 11.04.2022



## Взаимосвязь воспалительных и метаболических процессов у больных дилатационной кардиомиопатией с сердечной недостаточностью

© А.Д. ВОРОНОВА<sup>1</sup>, О.В. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>, Т.В. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, Р.А. ПОЛТАВЦЕВА<sup>2</sup>, Т.Г. КУЛИКОВА<sup>1</sup>, А.В. ТАРАСОВ<sup>1</sup>, И.В. ЖИРОВ<sup>1</sup>, А.Н. САМКО<sup>1</sup>, С.Н. ТЕРЕШЕНКО<sup>1</sup>, В.П. МАСЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязь воспалительных и метаболических процессов в культивируемых кардиомиоцитах человека и в миокарде больных ДКМП с СН.

**Материал и методы.** В работе изучены эндомикардиальные биоптаты, полученные из перегородки сердца пациентов с ДКМП ( $n=12$ ). В качестве контроля использовался аутопсийный материал миокарда левого желудочка сердца человека без сердечно-сосудистых патологий ( $n=5$ ). Культуры кардиомиоцитов, полученные из сердца плодов человека 8–9 недели гестации ( $n=3$ ), были использованы для исследований *in vitro*. Маркеры лимфоцитов CD4 и CD8 определяли в ткани миокарда иммунофлуоресцентным методом. В тех же образцах миокарда и в культивируемых кардиомиоцитах с помощью ПЦР в реальном времени проводили выявление уровней экспрессии PPAR $\alpha$  (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом альфа) и его генов-мишеней LCAD (длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа), CPT-1 (карнитин-пальмитоил-трансфераза-1), CD36 (FAT) (переносчик жирных кислот).

**Результаты.** На клеточной модели индуцированного воспаления показано, что обработка TNF-альфа в течение 4 и 24 ч приводит к уменьшению уровней экспрессии PPAR-альфа и изменению уровней экспрессии генов-мишеней, тогда как обработка в течение 48 ч увеличивает уровни экспрессии основного регулятора кардиального метаболизма PPAR-альфа и его целевых генов. Эти данные позволяют сделать вывод о взаимосвязи воспалительных и метаболических путей в кардиомиоцитах. Показано, что у больных ДКМП с СН происходит изменение уровней и экспрессии PPAR-альфа и его генов-мишеней. Инфильтрация ткани CD4 и CD8 лимфоцитами в миокарде тех же пациентов свидетельствует о воспалительных процессах.

**Заключение.** Выявленные воспалительные процессы у больных ДКМП с СН и данные, полученные на культурах кардиомиоцитов, позволяют предположить, что воспаление может способствовать метаболическим изменениям и у больных ДКМП с СН, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, кардиомиоциты человека, кардиальный энергетический метаболизм, воспаление.

### Информация об авторах:

Воронова А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0654-7483>

Степанова О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4863-0442>

Кузнецова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5403-3885>

Полтавцева Р.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8625-9205>

Куликова Т.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8610-9207>

Тарасов А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4394-4055>

Жиров И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>

Самко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1628-5851>

Терешенко С.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>

Масенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

**Автор, ответственный за переписку:** Воронова А.Д. — e-mail: [nastyanastyav@mail.ru](mailto:nastyanastyav@mail.ru)

### Как цитировать:

Воронова А.Д., Степанова О.В., Кузнецова Т.В., Полтавцева Р.А., Куликова Т.Г., Тарасов А.В., Жиров И.В., Самко А.Н., Терешенко С.Н., Масенко В.П. Взаимосвязь воспалительных и метаболических процессов у больных дилатационной кардиомиопатией с сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):40–46.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702140>

## Relationship of inflammatory and metabolic processes in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure

© A.D. VORONOVA<sup>1</sup>, O.V. STEPANOVA<sup>1</sup>, T.V. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, R.A. POLTAVTSEVA<sup>2</sup>, T.G. KULIKOVA<sup>1</sup>, A.V. TARASOV<sup>1</sup>, I.V. ZHIROV<sup>1</sup>, A.N. SAMKO<sup>1</sup>, S.N. TERESHCHENKO<sup>1</sup>, V.P. MASENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the relationship between inflammatory and metabolic processes in cultured human cardiomyocytes and myocardium of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and heart failure (HF).

**Material and methods.** We studied endomyocardial biopsy specimens obtained from interventricular septum in patients with DCM ( $n=12$ ). As a control, autopsy material of the left ventricular myocardium of a person without cardiovascular diseases ( $n=5$ ) was used. Cardiomyocyte cultures obtained from human fetal hearts at 8–9 weeks of gestation ( $n=3$ ) were used for studies *in vitro*. Markers of lymphocytes CD4 and CD8 were determined in myocardial tissue by immunofluorescent method. In the same myocardial samples and cultured cardiomyocytes, real-time PCR was used to detect expression of PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) and its target genes LCAD (long-chain acyl-CoA dehydrogenase), CPT-1 (carnitine palmitoyl transferase-1) and CD36 (FAT) (fatty acid transporter).

**Results.** Using a cellular model of induced inflammation, we revealed that treatment with TNF-alpha for 4 and 24 hours reduces expression of PPAR-alpha and changes expression of target genes. At the same time, treatment for 48 hours increases expression of the main regulator of cardiac metabolism PPAR-alpha and its target genes. These data allow us to speak about the relationship between inflammatory and metabolic pathways in cardiomyocytes. We found the changes in expression of PPAR-alpha and its target genes in patients with DCM and HF. Infiltration of CD4 and CD8 tissue by lymphocytes in myocardium of the same patients indicates inflammatory processes.

**Conclusion.** Identified inflammatory processes in patients with DCM and HF, as well as data obtained on cardiomyocyte cultures suggest that inflammation may contribute to metabolic changes in DCM patients with HF, but this issue requires further study.

**Keywords:** heart failure, dilated cardiomyopathy, human cardiomyocytes, cardiac energy metabolism, inflammation.

### Information about the authors:

Voronova A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0654-7483>

Stepanova O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4863-0442>

Kuznetsova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5403-3885>

Poltavtseva R.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8625-9205>

Kulikova T.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8610-9207>

Tarasov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4394-4055>

Zhirov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>

Samko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1628-5851>

Tereshchenko S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>

Masenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

**Corresponding author:** Voronova A.D. — e-mail: [nastyanastyav@mail.ru](mailto:nastyanastyav@mail.ru)

### To cite this article:

Voronova AD, Stepanova OV, Kuznetsova TV, Poltavtseva RA, Kulikova TG, Tarasov AV, Zhirov IV, Samko AN, Tereshchenko SN, Masenko VP. Relationship of inflammatory and metabolic processes in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure.

*Russian Cardiology Bulletin.* 2022;17(2):40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702140>

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее распространенных причин инвалидизации и смертности пациентов в XXI веке. Количество пациентов с СН во всем мире достигло 64 млн и продолжает неуклонно расти [1]. Причиной развития СН чаще всего становятся дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда и др. Эти заболевания различного генеза приводят к состояниям пациентов, для которых характерны общие черты. Во-первых, в сердце пациентов с СН происходит смещение кардиального энергетического метаболизма в сторону использования глюкозы, а не жирных кислот (ЖК) в качестве основного субстрата. Во-вторых, известно, что при СН в миокарде наблюдаются воспалительные процессы, выраженные в инфильтра-

ции ткани миокарда в основном лимфоцитами, и производстве этими клетками провоспалительных цитокинов [2]. Так, при развитии СН в экспериментах *in vivo* и *in vitro* на крысах и мышах было показано, что в ткани миокарда на высоком уровне экспрессируются провоспалительные цитокины, в том числе TNF-альфа и IL-6, которые запускают специфические сигнальные каскады в клетке [3].

Известно, что главным регулятором кардиального энергетического метаболизма является фактор транскрипции PPAR-альфа (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом). Важная роль PPAR-альфа в регуляции энергетического кардиального метаболизма при СН активно изучается в настоящее время. Помимо метаболических функций PPAR-альфа также участвует в неметаболических процессах. Показана роль PPAR-альфа в воспалительных процессах,

ремоделировании внеклеточного матрикса, окислительном стрессе и кардиальной гипертрофии [4]. Таким образом, PPAR-альфа рассматривается в качестве ключевой молекулы для изучения возможной взаимосвязи патологических процессов в миокарде, в частности, процессов воспаления и смещения кардиального энергетического метаболизма. При этом остается не до конца понятной роль продолжающегося воспалительного процесса и отдельных метаболических изменений в дальнейшем прогрессировании заболевания с исходом в хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

Цель исследования — оценка взаимосвязи воспалительных и метаболических процессов на культивируемых кардиомиоцитах человека и в миокарде больных дилатационной кардиомиопатией с ХСН.

## Материал и методы

В работе использованы культуры кардиомиоцитов человека, полученные из ткани сердца плодов человека 8—9 недели гестации ( $n=3$ ), которые были получены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Организация имеет разрешение локального этического комитета на получение и использование такого материала. Ткань сердца промывали физиологическим раствором (0,9%, «ПанЭко», Россия) с добавлением 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, США), затем механически измельчали на фрагменты не более  $0,5 \times 0,5$  мм, перемещали их в 0,1% раствор коллагеназы I типа (Gibco), инкубировали в течение 30 мин при  $37^\circ\text{C}$ . По окончании инкубации суспензию, содержащую клетки и тканевые фрагменты, осаждали центрифугированием в течение 3 мин при 200 g, осадок ресуспендировали в среде для культивирования: DMEM/F-12 (1:1, Gibco) с добавлением 10% ЭТС (HyClone, США), 2 mM L-глутамин («ПанЭко»), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («ПанЭко»), переносили в культуральные флаконы с площадью дна 25 см<sup>2</sup> (Corning, США). Культивирование клеток проводили при  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Смену среды проводили каждые 3–е суток. При достижении состояния 80—90% конfluence клетки рассаживали в соотношении 1:2. Для снятия клеток с поверхности пластика в культуральный флакон добавляли 0,05% раствор трипсина («ПанЭко»), инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  в течение 3 мин, клетки переводили в суспензию, осаждали центрифугированием, осадок ресуспендировали в среде для дальнейшего культивирования или использовали для экспериментов. Для исследования использовали культуры 3—4 пассажа.

Полученные кардиомиоциты обрабатывали провоспалительным цитокином TNF-альфа (50 нг/мл) и через 4, 24 и 48 ч проводили экстракцию РНК из клеток. В качестве

контроля использовали кардиомиоциты, которые не подвергались обработке TNF-альфа.

В работе были использованы эндомиокардиальные биоптаты (ЭМБ), полученные от пациентов с диагнозом ДКМП с СН ( $n=10$ , из них 8 мужчин и 2 женщины, 26—49 лет, функциональный класс II—IV, стадия ХСН I, II (A—B)). В качестве контроля использовали аутопсийные образцы ткани сердца человека без сердечно-сосудистых заболеваний ( $n=3$ , из них 2 мужчин, 1 женщина, 20—52 лет).

Каждый из образцов ткани разделяли на две части. Одну из частей замораживали при температуре  $-20^\circ\text{C}$ , используя заливочную среду Tissue — Tek (Sakura Finetek, Япония), далее на криостате фирмы Leica (Германия) проводили приготовление криосрезов. Срезы фиксировали в ацетоне при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 20 мин для дальнейшего выявления в ткани сердца маркеров лимфоцитов с помощью иммунофлуоресцентного метода. Для проведения окрашивания использовали реактивы аналитической чистоты. Были использованы первичные антитела к маркерам лимфоцитов CD4 и CD8 (Santa Cruz Biotechnology, Inc); вторичные антитела Alexa Fluor (Molecular Probes, США); для окрашивания клеточных ядер был использован DAPI. Срезы заключали в среду Aqua polymount (Polyscience Inc., США). Полученные образцы были исследованы на инвертированном иммуофлуоресцентном микроскопе Axio Observer Z.1 (Zeiss, Германия) с функцией получения изображения. Изображения были получены с помощью цифровой видеокамеры AxioCam HRC (Zeiss, Германия) и обработаны в программах Axiovision 3.1 (Zeiss, Германия) и Adobe Photoshop (Adobe Systems, США). Вторые фрагменты каждого из образцов были использованы для проведения ПЦР в реальном времени.

Выделение суммарной РНК из миокардиальной ткани и кардиомиоцитов проводили с помощью набора RNeasy Plus Mini Kit на приборе QIAcube (Qiagen). Концентрацию РНК в образцах измеряли с использованием набора Qubit™ RNA HS (Invitrogen). Далее для получения кДНК проводили реакцию обратной транскрипции, используя набор реактивов QuantiTect Reverse Transcription Kit (Qiagen). Посредством метода количественной ПЦР в реальном времени в миокардиальной ткани сердца человека с подтвержденной лимфоцитарной инфильтрацией и в кардиомиоцитах человека после обработки провоспалительным цитокином TNF-альфа изучены уровни экспрессии PPAR-альфа и его генов-мишеней, кодирующих карнитин-пальмитилтрансферазу-1 (CPT1), транслоказу жирных кислот (CD36/FAT) и длинноцепочечную ацил-КоА-дегидрогеназу (LCAD). В качестве референсного гена взят ген, кодирующий глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (GAPDH). Праймеры, использованные в эксперименте, приведены в табл. 1. Олигонуклеотиды для ПЦР в реальном времени

Таблица 1. 5'-3' последовательность прямых — forward (FOR) и обратных — reverse (REV) праймеров исследуемых генов

Table 1. 5'-3' sequence of forward (FOR) and reverse (REV) primers of the studied genes

Прямые праймеры	Последовательности прямых праймеров	Обратные праймеры	Последовательности обратных праймеров
GAPDH: FOR	aag-gtg-aag-gtc-gga-gtc	GAPDH: REV	cct-gga-aga-tgg-tga-tgg
PPAR-альфа: FOR	cca-gta-ttt-agg-aag-ctg-tcc	PPAR-альфа: REV	tga-aag-cgt-gtc-cgt-gat
CPT1: FOR	act-gct-aca-aca-aca-ggt-ggt-c	CPT1: REV	tct-gca-ttg-aga-ccc-aac-tg
CD36: FOR	gtt-gcc-ata-atc-gac-ac	CD36: REV	gca-gtg-act-ttc-cca-ata-gg
LCAD:FOR	ctt-cca-cag-gaa-agg-ctg-tt	LCAD:REV	ctg-cta-att-tat-gtt-gca-ctg

были синтезированы компанией «Синтол» с очисткой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием коммерческого набора «ПЦР комплект EvaGreen» («Синтол») на амплификаторе Rotor-Gene 3000 с программным обеспечением Rotor-Gene 6.0 (Corbett Research, Австралия). Относительный уровень экспрессии генов определяли методом  $\Delta\Delta Ct$ .

Статистическую обработку полученных данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism 8. Для сравнения двух независимых групп, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. При этом минимальное допустимое количество данных для включения в сравнение  $N=3$ , а используемый статистический уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На первом этапе на культивируемых кардиомиоцитах человека были оценены уровни экспрессии после индукции воспаления с помощью TNF-альфа с экспозицией в 4, 24 и 48 ч. Показано, что через 4 ч воздействия

TNF-альфа наблюдается достоверное понижение уровней экспрессии PPAR-альфа ( $p=0,038$ ) и CPT1 ( $p=0,029$ ), незначительное понижение уровня экспрессии гена CD36, а также достоверное увеличение уровня экспрессии LCAD (рис. 1). Через 24 ч воздействия TNF-альфа уровни экспрессии PPAR-альфа, CD36 и LCAD были сравнимы с их уровнями через 4 ч, а уровень экспрессии CPT1 значительно увеличивался. Через 48 ч после обработки TNF-альфа наблюдается достоверное увеличение уровней экспрессии PPAR-альфа ( $p=0,043$ ), LCAD ( $p=0,029$ ), CD36 ( $p=0,029$ ). Полученные нами данные позволяют предположить, что ответом на кратковременную экспозицию с провоспалительным цитокином TNF-альфа является понижение уровней экспрессии PPAR-альфа и изменение уровней экспрессии генов-мишеней, тогда как достоверное увеличение уровня экспрессии PPAR-альфа и изменение уровней экспрессии генов-мишеней через 48 ч, вероятно, связано с увеличением противовоспалительной активности PPAR-альфа на клеточном уровне [5].

Существуют работы, в которых также на клеточных моделях индуцированного воспаления была изучена роль PPAR-альфа в метаболических и неметаболических

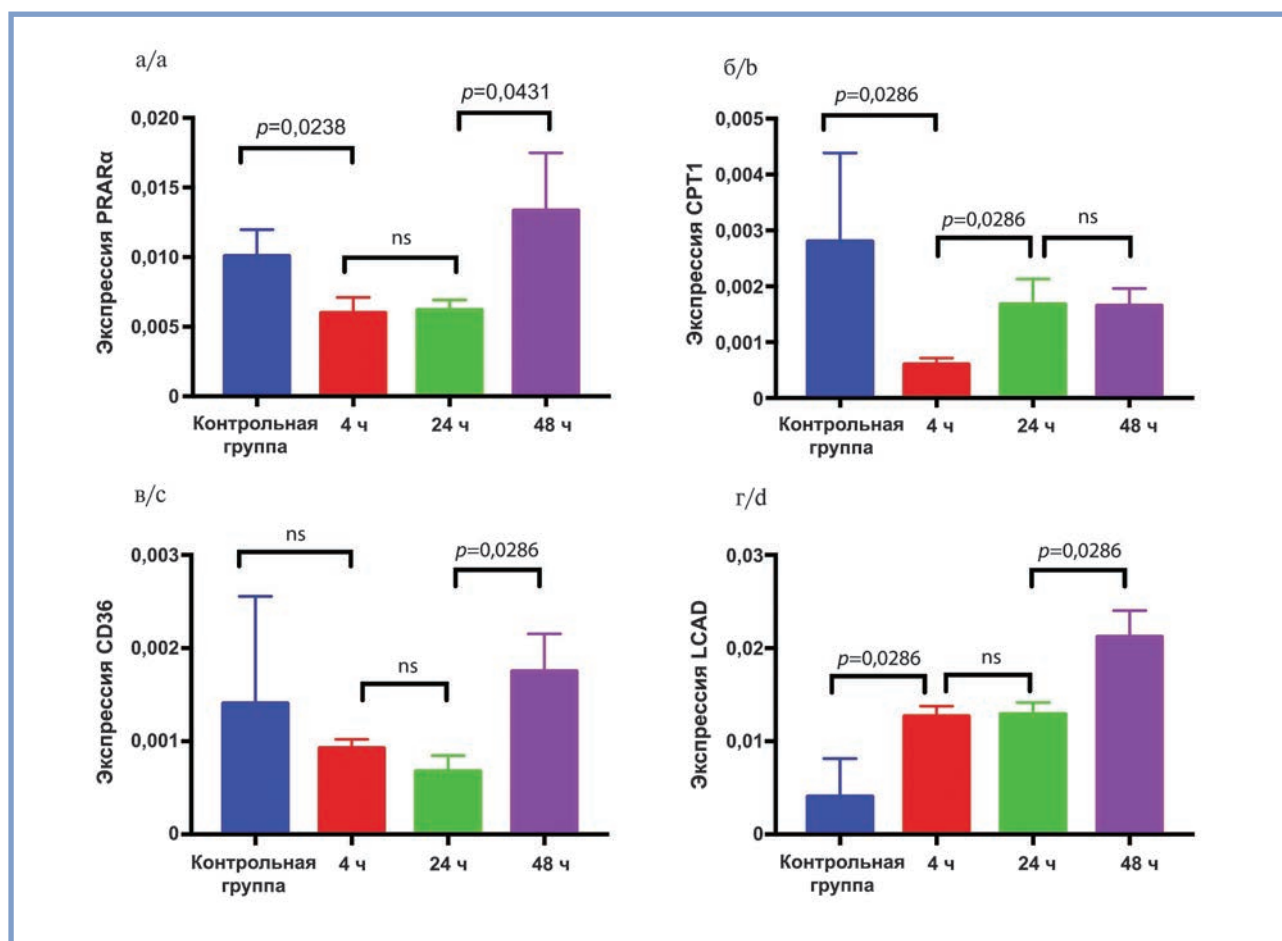
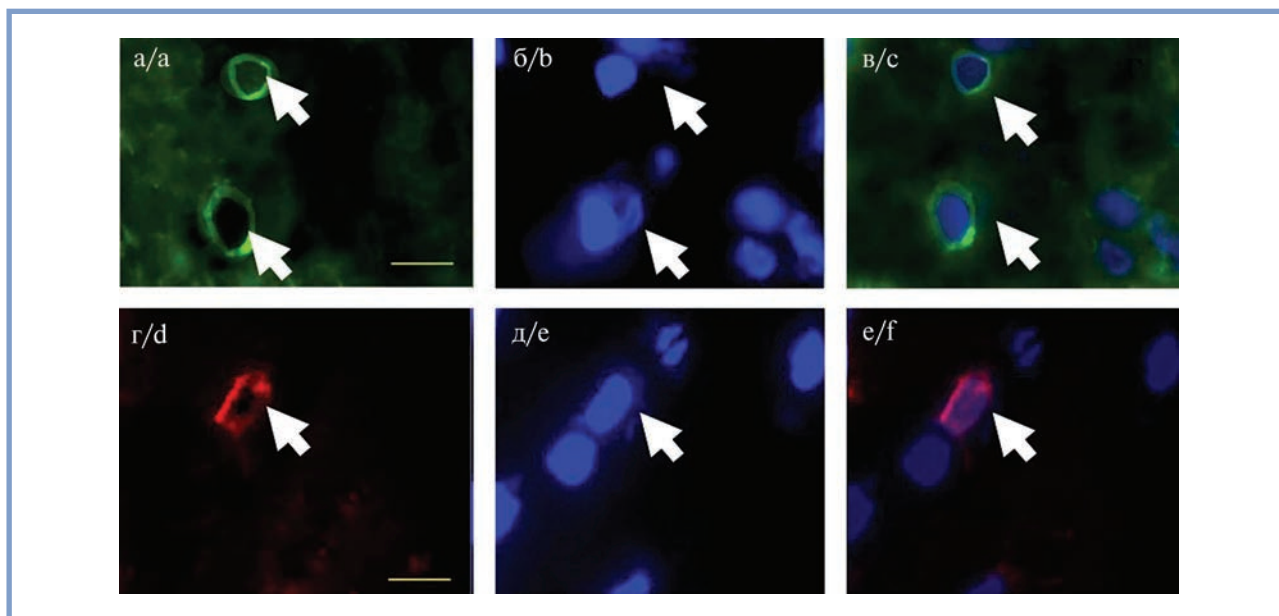


Рис. 1. Экспрессия mRNA PPAR-альфа и генов-мишеней при обработке культивируемых кардиомиоцитов человека провоспалительным цитокином TNF-альфа в течение 4, 24 и 48 ч.

а — уровни экспрессии PPAR-альфа; б — уровни экспрессии CPT1; в — уровни экспрессии CD36; г — уровни экспрессии LCAD.

Fig. 1. Expression of PPAR-alpha mRNA and target genes after treatment of cultured human cardiomyocytes with pro-inflammatory cytokine TNF-alpha for 4, 24, and 48 hours.

a — PPAR-alpha expression; b — CPT1 expression, c — CD36 expression, d — LCAD expression.



**Рис. 2.** Иммунофлуоресцентное выявление в эндомикардиальных биоптатах пациентов с ДКМП и ХСН CD8+ и CD4+ клеток.

а — окрашивание антителами к CD8; б — окрашивание ядер с помощью DAPI, в — наложение изображений а и б; г — окрашивание антителами к CD4; д — окрашивание ядер с помощью DAPI, е — наложение изображений г и д. Масштаб 10 мкм. Стрелки указывают на клетки.

**Fig. 2.** Immunofluorescent detection of CD8+ and CD4+ cells in endomyocardial biopsy specimens of patients with DCM and HF.

a — staining with antibodies to CD8; b — staining of nuclei with DAPI; c — overlay of images a and b; d — staining with antibodies to CD4; e — staining of nuclei with DAPI, f — overlay of images d and e. Scale 10  $\mu$ m. The arrows point to the cells.

процессах в кардиомиоцитах. Например, P.J. Smeets и соавт. в 2008 г. изучали воздействие TNF-альфа на маркеры воспаления и гипертрофии и показали, что этот провоспалительный цитокин способствует активации NF- $\kappa$ B, а сверхэкспрессия белка p65, приводит к увеличению транскрипционной активности NF- $\kappa$ B в несколько раз [6]. Таким образом доказано, что воспалительные и гипертрофические сигнальные пути в кардиомиоцитах взаимосвязаны и регулируются NF- $\kappa$ B и PPAR-альфа. D. Kag и соавт. в 2016 г. показали, что гипертрофия кардиомиоцитов, индуцированная фенилэфрином, способствует понижению уровней экспрессии PPAR-альфа, СРТ1 и главного катализатора бета-окисления в митохондриях ацил-КоА-дегидрогеназы средней длины цепи (МСАД), что приводит к нарушению функций митохондрий [7]. В исследовании Т. Haffar и соавт. в 2015 г. было продемонстрировано, что липотоксичность, выявленная в кардиомиоцитах после их обработки IL-6, ассоциирована с пониженным уровнем экспрессии PPAR-альфа [8]. Однако в данных работах не показано прямой взаимосвязи между воздействием TNF-альфа, уровнем экспрессии PPAR-альфа и энергетическим метаболизмом. Кроме того, эти результаты получены на клетках грызунов и требуют подтверждения на клетках человека.

В данной работе в ЭМБ пациентов с ДКМП и СН были выявлены клетки, экспрессирующие лимфоцитарные маркеры CD4 и CD8 (рис. 2). Обнаруженные клетки имеют небольшие размеры, округлую форму и высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Такие морфологические характеристики подтверждают их принадлежность к лимфоцитам. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о воспалительных процессах, выраженных в инфильтрации ткани миокарда лимфоцитами. Как известно, эти клетки экспрессируют провоспалительные цитокины, в том числе TNF-альфа. Возможно, провос-

палительные цитокины участвуют в изменении кардиального энергетического метаболизма у больных дилатационной кардиомиопатией с ХСН.

В нашей работе было выявлено, что у пациентов с ДКМП наблюдается тенденция к увеличению уровня экспрессии PPAR-альфа, а также изменение уровней экспрессии генов-мишеней (рис. 3), что согласуется с данными, полученными на культуре клеток длительной экспозиции с TNF-альфа в течение 48 ч. При этом уровень экспрессии СРТ1 значительно уменьшался ( $p=0,028$ ), а уровень экспрессии LCAD значительно увеличивался ( $p=0,038$ ). В исследовании М. Schurr и соавт. в 2006 г. [9] показано, что в ткани миокарда пациентов с ДКМП наблюдается повышенное содержание PPAR-альфа и СРТ1 по сравнению с контрольной группой, приводящее к увеличению уровня окисления жирных кислот. Авторы предполагают, что полученные результаты обусловлены длительной адренергической активацией, которая характерна для конечных стадий заболевания. Различные показатели уровней мРНК PPAR-альфа и генов-мишеней в зависимости от стадии заболевания были выявлены в работе Е. Czarnowska [10]. Понижение уровней экспрессии PPAR-альфа и генов-мишеней на начальных стадиях заболевания (фракция выброса левого желудочка от 45 до 53%) авторы связывают с энергетическим переходом на использование глюкозы в качестве источника энергии, тогда как повышение уровней экспрессии генов-мишеней на более поздних стадиях (фракция выброса левого желудочка от 30 до 41%) объясняли повышенным потреблением ЖК и сверхактивацией PPAR-альфа в ответ на нарушение клеточной структуры кардиомиоцитов. Вероятно, в миокарде пациентов с ДКМП с более поздними стадиями заболевания, уровни PPAR-альфа экспрессии могут увеличиваться в ответ на воспалительные сигнальные пути по принципу положительной обратной связи [9, 10].

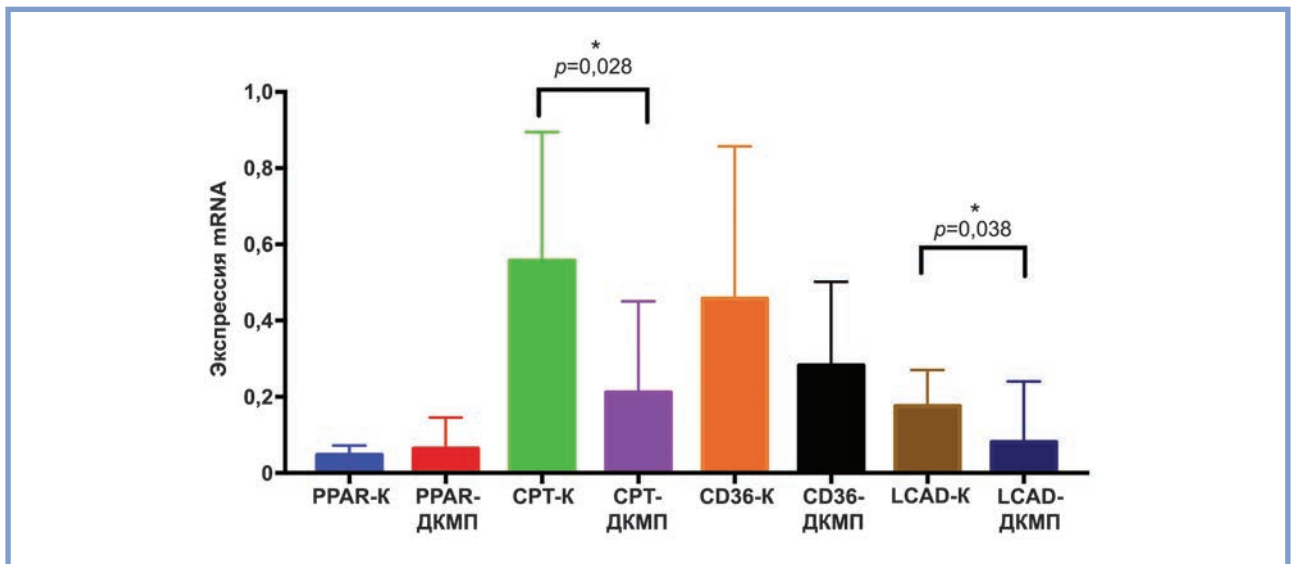


Рис. 3. Сравнительный анализ экспрессии мРНК PPAR-альфа и его генов-мишеней CPT1, CD36, LCAD. Контрольная группа — К, группа пациентов с ДКМП и СН.

Fig. 3. Comparative analysis of expression of PPAR-alpha mRNA and its target genes CPT1, CD36, LCAD. Control group — К, group of patients with DCM and HF.

Есть также данные исследователей, которые в своих экспериментах получили противоположные результаты. Например, V.G. Davila-Roman и соавт. в 2002 г. с помощью методики позитронной эмиссионной томографии показали на пациентах с идиопатической ДКМП уменьшение уровня экспрессии PPAR-альфа, объясняющееся снижением метаболизма жирных кислот и увеличением метаболизма глюкозы [11]. Кроме того, ранее в нашей лаборатории в ткани миокарда были изучены уровни экспрессии PPAR-альфа и генов-мишеней у больных ИБС и СН [12, 13]. В данной работе было показано, что у больных происходит уменьшение уровня экспрессии PPAR-альфа и изменение уровней экспрессии генов-мишеней по сравнению контролем. Вероятно, на смещение кардиального энергетического метаболизма влияют сразу несколько факторов: этиология заболевания, приводящего к развитию сердечной недостаточности, стадия заболевания и индивидуальные особенности метаболизма пациентов. В нашей работе были изучены пациенты, у которых ДКМП была диагностирована на разных стадиях. Дальнейший набор статистики, сопоставление полученных данных со стадиями ДКМП и индивидуальными особенностями каждого пациента поможет установить причину смещения кардиального энергетического метаболизма в ту или другую сторону. Таким образом, существующие в литературе данные и полученные в этой работе результаты свидетельствуют о том, что PPAR-альфа играет значительную роль в метаболических процессах в кардиомиоцитах при развитии СН, связанной с ДКМП.

## Закключение

Показано, что в миокарде пациентов с ДКМП и СН, а также в кардиомиоцитах человека после обработки провоспалительным цитокином TNF-альфа в течение 48 ч уровень экспрессии PPAR-альфа увеличивается и изменяются уровни экспрессии генов-мишеней. Эти результаты могут свидетельствовать, что воспалительные и метаболические пути в кардиомиоцитах взаимосвязаны, а важнейшую роль в данных процессах играет PPAR-альфа. Мы полагаем, что выявленное увеличение уровня экспрессии PPAR-альфа ассоциировано с его противовоспалительной активностью. Полученные на клеточной модели данные позволяют предположить, что воспаление может вносить вклад в изменение метаболизма также и у больных ДКМП с СН, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Хотя точные механизмы взаимосвязи воспалительных и метаболических процессов при СН остаются неизвестными, показана важная регуляторная роль PPAR-альфа. Уникальность рецептора PPAR-альфа заключается в том, что при воздействии на этот фактор транскрипции можно одновременно подавлять активность воспаления, ингибируя NF-κB, а также влиять на метаболический фенотип, регулируя транскрипцию генов-мишеней PPAR-альфа. Требуется дальнейшие работы для определения возможной роли данного фактора в качестве терапевтической мишени, а также потенциального диагностического маркера у пациентов с СН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
 The authors declare no conflicts of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries,

1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)

2. Cooper LT Jr. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(15): 1526-1538.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>
3. García-Rúa V, Otero MF, Lear PV, Rodríguez-Penas D, Feijóo-Bandín S, Noguera-Moreno T, Calaza M, Álvarez-Barredo M, Mosquera-Leal A, Par-rington J, Brugada J, Portolés M, Rivera M, González-Juanatey JR, Lago F. Increased expression of fatty-acid and calcium metabolism genes in failing human heart. *PLoS One*. 2012;7(6):e37505.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037505>
4. Lockyer P, Schisler JC, Patterson C, Monte SW. Minireview: Won't Get Fooled Again: The Nonmetabolic Roles of Peroxisome Proliferator-Acti-vated Receptors (PPARs) in the Heart. *Molecular Endocrinology*. 2010; 24(6):1111-1119.  
<https://doi.org/10.1210/me.2009-0374>
5. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gon-zalez FJ, Fruchart JC, Tedgui A, Haegeman G, Staels B. Peroxisome prolif-erator-activated receptor negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274:32048-32054.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.45.32048>
6. Smeets PJ, Teunissen BE, Planavila A, de Vogel-van den Bosch H, Willem-sen PH, van der Vusse GJ, van Bilsen M. Inflammatory pathways are acti-vated during cardiomyocyte hypertrophy and attenuated by peroxisome pro-liferator-activated receptors PPARalpha and PPARdelta. *Journal of Biologi-cal Chemistry*. 2008;283(43):29109-29118.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M802143200>
7. Kar D, Bandyopadhyay A. Targeting Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) for the Prevention of Mitochondrial Impairment and Hypertrophy in Cardiomyocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;49(1):245-259.  
<https://doi.org/10.1159/000492875>
8. Haffar T, Bérubé-Simard F-A, Boussette N. Cardiomyocyte lipotoxicity is mediated by Il-6 and causes down-regulation of PPARs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;459(1):54-59.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.062>
9. Schupp M, Kintscher U, Fielitz J, Thomas J, Pregla R, Hetzer R, Unger T, Regitz-Zagrosek V. Cardiac PPARalpha expression in patients with dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2006;8(3):290-294.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.09.003>
10. Czarnowska E, Domal-Kwiatkowska D, Reichman-Warmusz E, et al. The Correlation of PPAR $\alpha$  Activity and Cardiomyocyte Metabolism and Struc-ture in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy during Heart Failure Progression. *PPAR Res*. 2016.  
<https://doi.org/10.1155/2016/7508026>
11. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:271-277.  
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01967-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01967-8)
12. Kulikova TG, Stepanova OV, Voronova AD, Valikhov MP, Kuznetsova TV, Kurilina EV, Akchurin R.S., Reshetov IV, Sukhikh GT. Energy metabolism in cellular regenerative processes: focus on PPAR $\alpha$ . *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;168(5):658-661.  
<https://doi.org/10.1007/s10517-020-04774-0>
13. Voronova AD, Kulikova TG, Stepanova OV, Valikhov MP, Masenko VP, Ak-churin RS. Cardiac metabolic remodeling in chronic heart failure due to di-lative cardiomyopathy and ischemic heart disease. *European Journal of Heart Failure Supplements*. 2018;20(S1):517.  
<https://doi.org/10.1002/ejhf.1197>

Поступила 25.03.2022

Received 25.03.2022

Принята к печати 01.04.2022

Accepted 01.04.2022

## Антиаритмические свойства и токсикологическая характеристика N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов

© О.С. КАЛДЫРКАЕВА<sup>1</sup>, Е.В. АРЗАМАСЦЕВ<sup>1</sup>, О.А. ТЕРЕХОВА<sup>1</sup>, Е.Ю. АФАНАСЬЕВА<sup>1</sup>, Е.Л. ЛЕВИЦКАЯ<sup>1</sup>, Э.В. КУДРЯВЦЕВА<sup>1</sup>, В.П. ПОЛУЭКТОВА<sup>1</sup>, Т.В. ГАЙСИНЮК<sup>1</sup>, Е.Я. БОРИСОВА<sup>2</sup>, Н.Ю. БОРИСОВА<sup>2</sup>, Н.Ю. АСИЛОВА<sup>2</sup>, Е.М. ЗУБИН<sup>2</sup>, А.В. КРЫЛОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», Москва, Россия

### Резюме

Нарушения сердечного ритма занимают особое место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и часто служат причиной внезапной смерти, вызывают опасные осложнения со стороны различных систем организма. Существующие антиаритмические препараты, относящиеся к различным классам химических соединений, часто обладают ограниченной эффективностью и проаритмогенным действием, значительно сужающими их применение в ряде клинических ситуаций. Проведенный скрининг новых оригинальных соединений класса N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов и последующие фармакологические и токсикологические исследования позволили выявить соединения, обладающие выраженными антиаритмическими свойствами с высокими значениями антиаритмических индексов. Данные соединения представляют большой практический интерес для разработки на их основе новых лекарственных средств с целью профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

**Ключевые слова:** аминоамиды, нарушения сердечного ритма, новые лекарственные средства, антиаритмические препараты, антиаритмический индекс, токсикологические исследования, фармакологические исследования.

### Информация об авторах:

Калдыркаева О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9032-9752>

Арзамасцев Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1270-3067>

Терехова О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4657-2672>

Афанасьева Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-5620-4649>

Левицкая Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-3306-2323>

Кудрявцева Э.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1960-1693>

Полуэктова В.П. — <https://orcid.org/0000-0001-5089-2105>

Гайсинюк Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6981-4094>

Борисова Е.Я. — <https://orcid.org/0000-0002-8122-3577>

Борисова Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7316-8109>

Асилова Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-1983-6890>

Зубин Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3892-7448>

Крылов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2389-9026>

**Автор, ответственный за переписку:** Калдыркаева О.С. — e-mail: [okaldyrkaeva@gmail.com](mailto:okaldyrkaeva@gmail.com)

### Как цитировать:

Калдыркаева О.С., Арзамасцев Е.В., Терехова О.А., Афанасьева Е.Ю., Левицкая Е.Л., Кудрявцева Э.В., Полуэктова В.П., Гайсинюк Т.В., Борисова Е.Я., Борисова Н.Ю., Асилова Н.Ю., Зубин Е.М., Крылов А.В. Антиаритмические свойства и токсикологическая характеристика N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):47–54. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702147>

## Antiarrhythmic properties and toxicological characteristics of N-(2-(2-(dialkylamino)ethoxy)ethyl)carboxamides

© O.S. KALDYRKAeva<sup>1</sup>, E.V. ARZAMASTSEV<sup>1</sup>, O.A. TEREKHOVA<sup>1</sup>, E.YU. AFANASIEVA<sup>1</sup>, E.L. LEVITSKAYA<sup>1</sup>, E.V. KYDRYAVTSEVA<sup>1</sup>, V.P. POLYEKTOVA<sup>1</sup>, T.V. GAISINYUK<sup>1</sup>, E.YA. BORISOVA<sup>2</sup>, N.YU. BORISOVA<sup>2</sup>, N.YU. ASILOVA<sup>2</sup>, E.M. ZUBIN<sup>2</sup>, A.V. KRYLOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia



**Abstract**

Heart rhythm disturbances have a special place among cardiovascular diseases and often cause sudden death and various dangerous complications. Modern antiarrhythmic drugs belonging to different classes of chemical compounds often have trivial efficacy and pro-arrhythmic action that significantly limits their use in certain clinical cases. Screening of new original compounds of N-(2-(2-(dialkylamino)ethoxy)ethyl)carboxamide class and subsequent pharmacological and toxicological analysis allowed identifying the compounds with antiarrhythmic properties and high antiarrhythmic indices. These compounds have a great practical interest for synthesis of new drugs for prevention and treatment of cardiac arrhythmias.

**Keywords:** aminoamides, arrhythmia, new drugs, antiarrhythmic drugs, antiarrhythmic index, toxicological studies, pharmacological studies.

**Information about the authors:**

Kaldyrkaeva O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9032-9752>

Arzamastsev E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1270-3067>

Terekhova O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4657-2672>

Afanasieva E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-5620-4649>

Levitskaya E.L. — <https://orcid.org/0000-0003-3306-2323>

Kydryavtseva E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1960-1693>

Polyektova V.P. — <https://orcid.org/0000-0001-5089-2105>

Gaisinyuk T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6981-4094>

Borisova E.Ya. — <https://orcid.org/0000-0002-8122-3577>

Borisova N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7316-8109>

Asilova N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-1983-6890>

Zubin E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3892-7448>

Krylov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2389-9026>

**Corresponding author:** Kaldyrkaeva O.S. — e-mail: [okaldyrkaeva@gmail.com](mailto:okaldyrkaeva@gmail.com)

**To cite this article:**

Kaldyrkaeva OS, Arzamastsev EV, Terekhova OA, Afanasieva EYu, Levitskaya EL, Kydryavtseva EV, Polyektova VP, Gaisinyuk TV, Borisova EYa, Borisova NYu, Asilova NYu, Zubin EM, Krylov AV. Antiarrhythmic properties and toxicological characteristics of N-(2-(2-(dialkylamino)ethoxy)ethyl)carboxamides. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):47–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702147>

Нарушения сердечного ритма — одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 17 млн человек [1]. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции достаточно высокие, составляя 56% в структуре общей летальности [2, 3].

Для лечения нарушений ритма сердца и проводимости используется большое количество лекарственных средств. Современные антиаритмические препараты позволяют успешно купировать и предупреждать аритмии различного происхождения, однако их возможности для профилактики и лечения ограничены рядом побочных эффектов [4, 5]. Нередко препараты обладают узким терапевтическим диапазоном, высокой токсичностью, гипотензивным действием, проявляют проаритмогенный и другие нежелательные эффекты [6]. Сложность, многообразие и широкая распространенность нарушений сердечного ритма диктуют необходимость поиска новых высокоэффективных противоаритмических средств.

При поиске новых фармакологически активных веществ, перспективных для практического применения в качестве лекарственных средств, наиболее рациональным является синтезирование новых оригинальных химических веществ, изучение зависимости их активности от химического строения с последующим направленным синтезом соединений с наиболее выраженными фармакологическими свойствами.

Настоящие исследования предусматривали проведение скрининга антиаритмической активности нового ори-

гинального класса химических веществ, оценку зависимости действия от химического строения при нарушениях сердечного ритма, изучение фармакологических свойств, а также токсикологическую характеристику выявленного наиболее активного соединения.

Изучение проведено в рамках совместных исследований ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России и Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова Российского технологического университета (МИРЭА).

**Материал и методы**

Все исследовательские работы по доклиническому токсикологическому изучению указанных оригинальных соединений проведены в соответствии с национальными и международными требованиями в сфере обращения лекарственных средств [7–11]. В качестве референс-препаратов использовали известные и широко применяемые в медицинской практике антиаритмические средства: амиодарон (Кордарон «Санофи-Авентис Франс»), пропранолол (Анаприлин «Татхимфармпрепараты»), верапамил (Алкалоид респ. Македония), новокаинамид («Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко).

Эксперименты по изучению «острой токсичности» и антиаритмической активности соединений проведены на 380 мышах линии Balb/c (самцы и самки, масса тела 18–20 г), 760 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г). Животные получены из филиала «Столбовая» ФГБУН «НЦБМТ ФМБА» России, были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и прошли 14-суточный

карантин в биоклинике ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Животных содержали в условиях естественного освещения в соответствии с нормами группового размещения с принудительной 16-кратной вентиляцией при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 40–70%, имели свободный доступ к питьевой воде и стандартному гранулированному корму ПК 120-1 (ООО «Лабораторснаб», Россия, ГОСТ Р50258–92). Все исследовательские научные работы выполнялись с общепринятыми нормами обращения с лабораторными животными, соответствующими правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [12].

**Исследования «острой токсичности»** новых оригинальных соединений класса N-(2-(2-(диалкиламино)этоксипропил)этил)карбоксамидов проведены по методу Deichman, Le Blanc [13] на мышах линии Balb/c (самцы и самки, масса тела 18–22 г) при однократном в/б введении с последующим установлением точных показателей токсиметрии ЛД<sub>10</sub>, ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50±m</sub>, ЛД<sub>84</sub>, ЛД<sub>90</sub> методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [14, 15].

**Исследование антиаритмических свойств.** Первичный скрининг соединений и оценку антиаритмических свойств проводили на **аконитиновой модели** аритмии, которая вызывалась в/в введением крысам линии Wistar (самцы и самки массой 180–240 г, уретан в/б 1300 мг/кг) аконитина гидробромида в дозах 50,0 мг/кг [16]. Перед началом эксперимента у животных регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении (калибровочный сигнал 10 мм/мВ, скорость записи 25 мм/с) на ветеринарном кардиографе CARDIOVIT AT-1 VET Schiller (Швейцария). Исследуемые соединения в дозах 1/10–1/100 от ЛД<sub>50</sub> (для мышей при в/б введении) и препараты сравнения вводили за 2 мин до введения аконитина. Регистрацию ЭКГ проводили через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после введения аконитина.

Антиаритмическое действие новых оригинальных соединений класса N-(2-(2-(диалкиламино)этоксипропил)этил)карбоксамидов оценивали по величине латентного периода, по продолжительности аритмии или ее предотвращению. По окончании эксперимента методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона рассчитывали среднееэффективные дозы изучаемых соединений — ЭД<sub>50</sub> и антиаритмический индекс (ЛД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub>). Последний позволяет более точно охарактеризовать фармакологическую активность препаратов, терапевтическую широту и перспективность создания на их основе лекарственных средств [17].

При оценке эффективности антиаритмического действия отобранных наиболее активных соединений класса N-(2-(2-(диалкиламино)этоксипропил)этил)карбоксамидов использовали различные схемы дозирования, способы (в/в и в/ж) и режимы введения (профилактически или с лечебной целью) как на уже применявшейся аконитиновой модели аритмии у крыс, так и на моделях нарушений сердечного ритма, вызванных **хлористым кальцием** (200–250 мг/кг, крысы, в/в) и **хлористым барием** (25 мг/кг крысы, в/в).

**Исследование фармакологических свойств.** Оценка влияния отобранных наиболее активных соединений на **центральную нервную систему** была произведена с помощью средств, влияющих на тормозные процессы, а также угнетающие процессы возбуждения: **этанол** (14 мл/кг 40%, в/б) и **уретан** (1500 мг/кг, в/б). В качестве веществ, вызывающих судороги, были использованы: м-холиномиметик **ареколин** (25 мг/кг), (преимущественное возбуждающее дей-

ствие на м-холинорецепторы мезенцефалического отдела ретикулярной формации) и психостимулирующее вещество **гармин** (10 мг/кг). При введении **апоморфина** (2 мг/кг, в/б) оценивалась выраженность и продолжительность стереотипии в сравнении с показателями контрольной группы. О влиянии на Н-холинорецепторы судили по изменению показателей в опытных группах после введения **никотина** (7 мг/кг, в/б).

Оценку **анальгетической активности** проводили методом Рэндалла-Селитто [18], влияние соединений на **функциональное состояние почек** изучали на крысах линии Wistar (масса тела 190–240 г) в условиях водной нагрузки [19]. **Исследование влияния соединений на артериальное давление крыс** выполнено методом неинвазивного измерения объема крови в хвостовой артерии бодрствующих крыс с помощью окклюзионной хвостовой манжеты на автоматическом мониторе артериального давления для грызунов CODA (Kent Scientific, США). При исследовании **токсикокинетических параметров** одного из наиболее активного соединения 12 применяли метод «элиминации токсического эффекта» [20]. На основании полученных результатов определяли период полувыведения T<sub>1/2</sub> и величины остаточных доз в разное время после их однократного в/б введения мышам.

**Исследование субхронической токсичности активного соединения 12.** Навески субстанции наиболее активного соединения 12 растворяли в 0,9% стерильном физиологическом растворе NaCl (ООО «Гротекс»), готовили 1,3 и 2,6% растворы в дозах 13 и 26 мг/кг (10- и 20-кратные, предполагаемые высшие терапевтические дозы для человека) и вводили ежедневно в/б попеременно в правую и левую стороны живота крыс (масса 180–200 г) на протяжении 1 мес. Контрольным животным в соответствующих объемах вводили ежедневно 0,9% стерильный физиологический раствор NaCl (контрольное вещество и растворитель препарата). Образцы изучаемого соединения 12 для введения подопытным животным готовили ежедневно утром *ex tempore* перед их введением.

При проведении исследований отмечали общее состояние и поведение животных (динамика массы тела, двигательная активность, состояние шерстного покрова, аппетит). Первоначальные данные (фоновые) были получены через 2 нед и через 1 мес субхронического эксперимента на основании исследований морфологического состава периферической крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците; общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов и их процентное содержание; количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов). Биохимические данные определялись на анализаторе TARGA BT2000 (уровень общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, активность ряда ферментов сыворотки крови).

После окончания субхронического эксперимента проведена эвтаназия крыс путем их помещения в CO<sub>2</sub>-камеру для последующего патоморфологического исследования внутренних органов и тканей животных.

При взятии проб крови животных предварительно помещали в «домик» для фиксации, затем в термостат (t=37 °С) на 3–5 мин, после чего скальпелем от кончика хвоста отсекали 0,5–1 см и производили забор крови из хвостовой вены для гематологических исследований в про-

бирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и в пробирки с гелем для биохимических исследований, в объемах 0,5 и 2,5 мл соответственно. Кровь для биохимических исследований центрифугировали на центрифуге «Ева-20» (Hettich, Венгрия), при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученную сыворотку отбирали в сухие пробирки и анализировали.

Вскрытие животных проводили по полной патолого-анатомической схеме сразу же после их гибели. На каждое животное оформляли полный протокол вскрытия с подробным описанием патологоанатомических признаков всех органов и систем организма.

## Результаты

Проведенные исследования показали, что изучаемые оригинальные соединения класса N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов оказались малотоксичными при однократном в/б введении мышам линии BALB/c. При этом показатели ЛД<sub>50</sub> находились в пределах 104–822 мг/кг (табл. 1).

### Аконитиновая модель аритмии на крысах линии Wistar.

Первичная оценка антиаритмической активности новых оригинальных соединений класса N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов выполнена на модели аконитиновой аритмии на наркотизированных уретаном (в/б, 1300 мг/кг) крысах линии Wistar (в/в 50 мкг/кг). Введение аконитина гидробромида вызывало желудочковую экстрасистолию, быстро переходящую в тахисистолию, трепетание, мерцание и фибрилляцию желудочков, приводящих более чем в 90% случаев к гибели животных, и продолжалось при отсутствии фибрилляции желудочков в среднем 49,3±10,4 мин [17]. Электрокардиограмма представлена на рис. 1, а.

Введение исследуемых соединений в диапазоне испытанных доз 1/100–1/10 от ЛД<sub>50</sub> (для мышей при в/б вве-

дении) приводило к 30–100% выживаемости животных на модели аконитиновой аритмии. Изучаемые соединения в испытанных дозах увеличивали продолжительность латентного периода аритмии или полностью ее предотвращали ее развитие. ЭКГ представлены на рис. 1–3.

На моделях аконитиновой аритмии у крыс ряд соединений в дозах до 6 мг/кг (соединения (12), (6), (18)) в 50–100% случаев снимает аритмии, вызванные введением аконитина гидробромида. Наименьшими средними эффективными дозами (ЭД<sub>50</sub>) характеризуются соединения (12), (17), (18).

Выявленные на модели аконитиновой аритмии антиаритмические свойства соединений были подтверждены также и на моделях хлоридбариевой и хлоридкальциевой аритмий. ЭКГ представлены на рис. 2, 3.

В связи с потенциальной перспективностью дальнейшей разработки лекарственных средств для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма на основе отобранных при скрининге соединений представляло интерес изучение их токсикологических и некоторых фармакологических свойств. Для детального токсикологического изучения из класса N-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов было отобрано одно из наиболее активных веществ по антиаритмическому действию — соединение 12.

**Исследование фармакологических свойств соединений с выраженными антиаритмическими свойствами.** При изучении действия отобранного соединения 12 на функциональное состояние ЦНС при воздействии анализаторов (этанол 40% 14 мл/кг и уретан 1500 мг/кг, мыши в/б) было установлено достоверное сокращение продолжительности наркотического сна (табл. 2).

Результаты проведенных исследований показали, что активное соединение 12 не влияет на чувствительность М-холинорецепторов к ареколину, не изменяет длительность гиперкинезов, вызванных гармином. Также не приводит к изменению возникновения судорог под воздействием никотина, что может свидетельствовать об отсутствии

**Таблица 1. Показатели токсичности и эффективности антиаритмического действия N-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов и их гидрохлоридов и препаратов сравнения на различных моделях аритмии при внутривенном введении**

**Table 1. Toxicity and efficacy of antiarrhythmic action of intravenous N-(2-(dialkylamino)ethoxy)ethyl)carboxamides and their hydrochlorides and comparative drugs in different models of arrhythmia**

№ соединения	Исследуемое вещество			ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Модель аритмии					
					Аконитина гидробромид, 50 мкг/кг		Хлористый кальций, 250 мкг/кг		Хлористый барий, 25 мкг/кг	
					ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>
(6)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	266	3,3	80,6	11,5	23,13	99,0	2,7
(7)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	822	67,9	12,1	36,0	24,06	134,0	6,1
(11)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	1	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	140	4,0	35,0	5,8	24,0	5,0	28,0
(12)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	0	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	336	0,25	1344,0	1,0	230	0,5	460,0
(13)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	0	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	274	39,0	7,0	12,9	21,2	38,0	7,2
(16)	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub>	1	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	104	5,0	21,0	5,25	19,8	6,3	16,5
(17)	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub>	1	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	180	1,6	112,0	2,0	90,0	2,6	69,2
(18)	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub>	0	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	147	1,5	86,5	8,9	16,52	16,3	9,0
Амиодарон	—	—	—	430	6,5	66,0	4,2	102,4	5,0	86,0
Верапамил	—	—	—	97	—	—	1,9	51,0	1,6	28,0
Пропранолол	—	—	—	85	3,0	28,0	—	—	4,5	19,0
Новокаиамид	—	—	—	300	14,0	21,0	—	—	13,3	22,5

Примечание. ЛД<sub>50</sub> — средняя летальная доза; ЭД<sub>50</sub> — средняя эффективная доза; ЛД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub> — антиаритмический индекс.

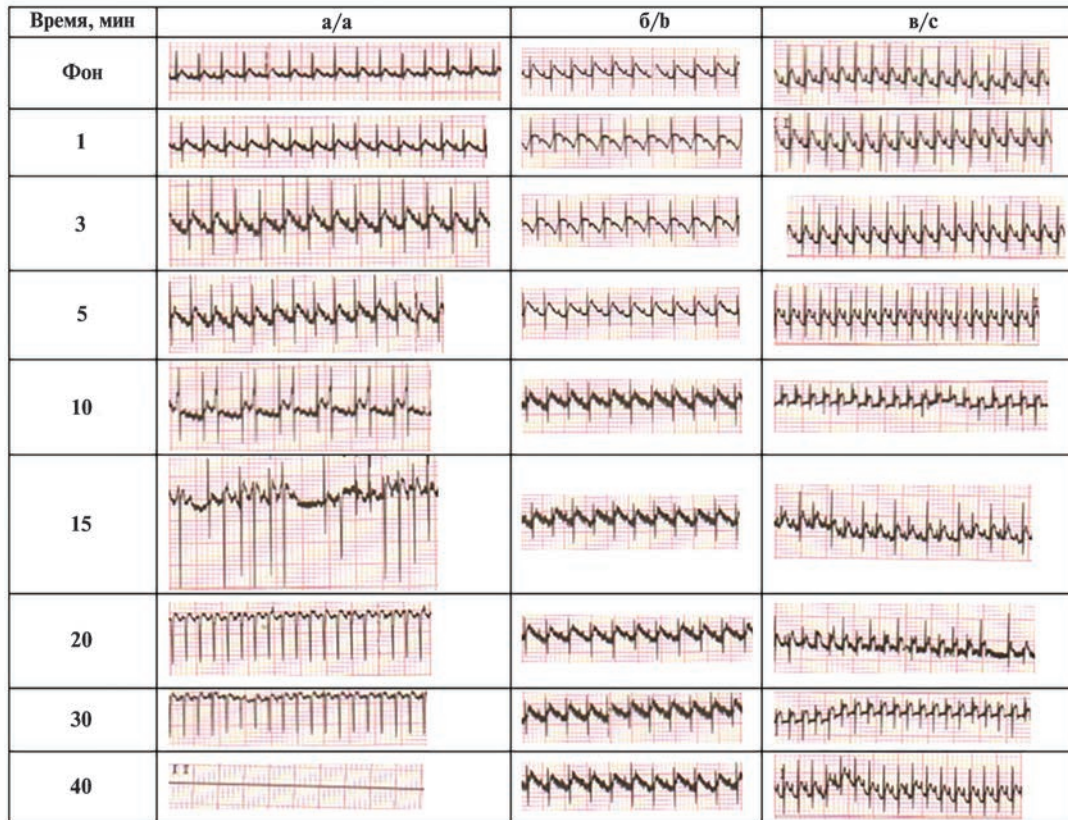


Рис. 1. Электрокардиограммы (ЭКГ) крыс аконитиновой модели аритмии.

а — изменения ЭКГ у крысы после в/в введения аконитина гидробромида в дозе 50 мкг/кг; б — влияние соединения 12 в дозе 0,5 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения аконитина в дозе 50 мкг/кг; в — влияние соединения 188 в дозе 2 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения аконитина в дозе 50 мкг/кг.

Fig. 1. ECG changes in the aconitine hydrobromide model of arrhythmia.

а — ECG changes in a rat after IV administration of aconitine hydrobromide 50 µg/kg; б — effect of compound 12 at a dose of 0.5 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of aconitine at a dose of 50 µg/kg; в — effect of compound 18 at a dose of 2 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of aconitine at a dose of 50 µg/kg.

влияния соединения на холинергическую нейротрансмиссию. Введение исследуемого соединения не показало статистически значимого взаимодействия с *апоморфином*.

Также установлено, что исследуемое соединение 12 в испытанных дозах обладает слабо выраженной *анальгетической активностью* и не влияет на *функциональное состояние почек* у крыс в условиях водной нагрузки. Соединение 12 в антиаритмических дозах не оказывает заметного влияния на уровень *артериального давления* у ненаркотизированных крыс.

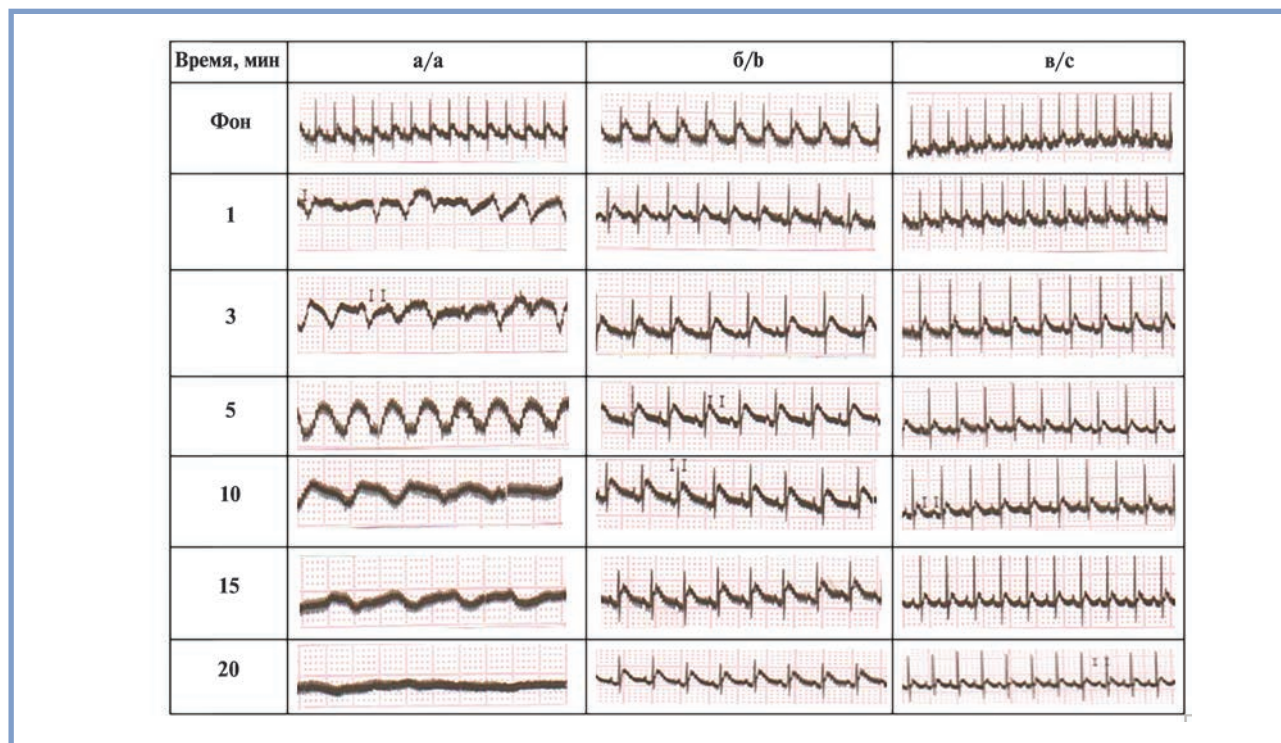
Полученные результаты с использованием *метода элиминации токсического эффекта* показали, что уровень остаточных доз активного соединения 12 класса N-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов, соответствующие  $T_{1/2}$ , составляет 2,11 часа соответственно. К 5 ч наблюдения в организме мышей остается 0,4% соединения от введенной дозы.

В результате исследования *субхронической токсичности* активного соединения 12 установлено, что при введении крысам (в/б, масса тела 180,0–240,0 г.) в течение 1 мес в дозах 13 и 26 мг/кг (10- и 20-кратные предполагаемые высшие суточные дозы для человека) не установлено влияние на общее состояние и поведение животных,

гематологические и биохимические показатели. Результаты макроскопического исследования в совокупности с результатами микроскопического анализа, установленные после окончания субхронического эксперимента, показали, что у животных не выявлено токсического поражения внутренних органов и признаков местноразражающего действия при длительном (1 месяц) в/б введении. При детальном токсикологическом изучении специфических видов токсичности соединения 12 не отмечено кумулятивных, мутагенных, иммунотоксичных и аллергизирующих свойств.

## Заключение

Впервые синтезированные N-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамиды обладают выраженными антиаритмическими свойствами, не уступающими по эффективности действия известным лекарственным средствам амиодарону, верапамилу и пропранололу. По сравнению с известными антиаритмиками они обладают меньшей токсичностью, большими терапевтическими индексами ( $LD_{50}/ED_{50}$  и  $LD_{10}/ED_{90}$ ) — важнейшими показателями, необходимыми для их дальнейшего изучения. На примере одного

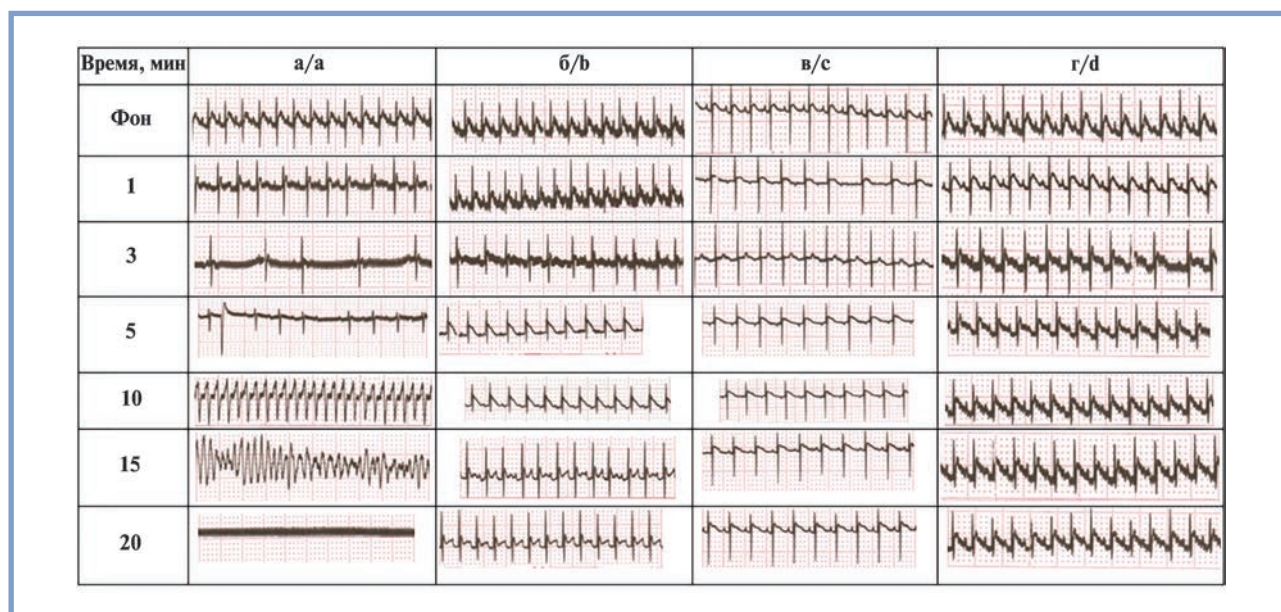


**Рис. 2. ЭКГ крыс хлорид бариевой модели аритмии.**

а — изменения ЭКГ у крысы после в/в введения BaCl<sub>2</sub> в дозе 25 мг/кг; б — влияние Амиодарона в дозе 4 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения BaCl<sub>2</sub> в дозе 25 мг/кг; в — влияние соединения 12 в дозе 1 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения BaCl<sub>2</sub> в дозе 25 мг/кг.

**Fig. 2. ECG changes in the barium chloride model of arrhythmia.**

а — ECG changes in a rat after IV administration of BaCl<sub>2</sub> at a dose of 25 mg/kg; б — effect of amiodarone at a dose of 4 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of BaCl<sub>2</sub> at a dose of 25 mg/kg; в — effect of compound 12 at a dose of 1 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of BaCl<sub>2</sub> at a dose of 25 mg/kg.



**Рис. 3. ЭКГ крыс хлорид кальциевой модели аритмии.**

а — изменения ЭКГ у крысы после в/в введения CaCl<sub>2</sub> в дозе 250 мг/кг; б — Влияние соединения 18 в дозе 1 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения CaCl<sub>2</sub> в дозе 250 мг/кг; в — влияние Верапамила в дозе 3 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения CaCl<sub>2</sub> в дозе 250 мг/кг; г — влияние соединения 12 в дозе 2 мг/кг на изменения показателей ЭКГ крысы после в/в введения CaCl<sub>2</sub> в дозе 250 м.

**Fig. 3. ECG changes in the calcium chloride model of arrhythmia.**

а — ECG changes in a rat after IV administration of CaCl<sub>2</sub> at a dose of 250 mg/kg; б — effect of compound 18 at a dose of 1 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of CaCl<sub>2</sub> at a dose of 250 mg/kg; в — effect of Verapamil at a dose of 3 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of CaCl<sub>2</sub> at a dose of 250 mg/kg; г — effect of compound 12 at a dose of 2 mg/kg on ECG parameters in a rat after IV administration of CaCl<sub>2</sub> at a dose of 250 mg/kg.

**Таблица 2. Фармакологическая активность соединения 12 класса N-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов, обладающего наиболее выраженными антиаритмическими свойствами**

**Table 2. Pharmacological activity of compound 12 of N-(2-(dialkylamino)ethoxy)ethyl)carboxamides with the most significant antiarrhythmic properties**

Фармакологический эффект	Соединение 12
Влияние на параметры ЭКГ в дозах:	
ЭД <sub>50</sub> , 2ЭД <sub>50</sub>	—
5ЭД <sub>50</sub>	—
10ЭД <sub>50</sub>	—
Влияние на ЦНС:	
<i>Наркотическое действие:</i>	
этанол 40% 14 мл/кг	↓
уретан 1500 мг/кг	↓
<i>Противосудорожная активность:</i>	
ареколин 0,1% 25 мг/кг	—
гармин 0,1% 10 мг/кг	—
<i>Стереотипное поведение:</i>	
апоморфин 2 мг/кг	—
никотин 7 мг/кг	—
анальгетическая активность	↓
влияние на функциональное состояние почек	—
влияние на артериальное давление	—

*Примечание.* ЭКГ — электрокардиограмма; ЦНС — центральная нервная система; ЭД<sub>50</sub> — средняя эффективная доза.

из выявленных наиболее эффективных по антиаритмическому действию веществ — соединению 12 — показана хорошая переносимость при в/б введении крысам в условиях одномесячного эксперимента в 10- и 20-кратных предполагаемых терапевтических дозах, отсутствие токсического повреждения внутренних органов и местнораздражающего действия. Соединение не обладает мутагенностью, иммуноотоксичностью и аллергизирующими свойствами. Полученные данные о высокой антиаритмической активности и низкой токсичности впервые синтезированных N-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов свидетель-

ствуют о перспективности разработки на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Результаты исследований подтверждены патентом на изобретение (№RU2712638), который был награжден Дипломом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России за 2019 г. и первое полугодие 2020 г.».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения (2021, 11 июня). Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
2. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Новые клинические рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (AHA/ACC/HRS) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти от 2017 г. *Кардиология*. 2018;58(11):94-100. Mironov NY, Golitsyn SP. Review of New American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Kardiologia*. 2018;58(11):94-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10201>
3. Чазов Е.И., Голицын С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. Chazov EI, Golitsyn SP. Guideline on Heart Rhythm Disorders. М.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
4. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзыановский В.В. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: Оценка безопасности и лечения. *РФК*. 2021;17(5):668-673. Mironov NY, Yuricheva Yu.A, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):668-673. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-06>
5. Чазов Е.И. Кардиологический вестник, 2018 №1 Обращение главного редактора журнала «Кардиологический вестник» Е.И. Чазова к читателям. *Кардиологический вестник*. 2018;13(1):4. Chazov EI. Editor-in-Chief's letter to the readers. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(1):4. (In Russ.).
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;4(1):4-9. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):4-9. (In Russ.).
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya*. М.: Grif i K; 2012. (In Russ.).
8. Решение Совета ЕЭК от 03.11.16 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» [Электронный ресурс]. <https://docs.cntd.ru/document/456026101?marker=656010>
9. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 [Электронный ресурс]. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788)

10. Руководства по безопасности ИЧН [Электронный ресурс]. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>
11. Руководства Европейского союза по неклиническому изучению лекарственных средств [Электронный ресурс]. [https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548](https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548)
12. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Strasbourg, 18 March 1986.
13. Deichmann WB, LeBlanc TJ. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*. 1943;25:415-417.
14. Litchfield JT, Wilcoxon FA. simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1949;96(2):99-113.
15. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград: Медгиз; 1963. Belenkiy ML. Elements of quantitative assessment of the pharmacological effect. Leningrad: Medicine; 1963. (In Russ.).
16. Szekeres L. Experimental models for the study of antiarrhythmic agents. *Progr. mPharmacol*. 1979; 2(4): 25-31.
17. Arzamastsev EV. The safety of drugs at the stage of screening and preclinical toxicological studies. *Lab Zhivotnye*. 1991;1(2):60-64.
18. Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1957;111(4):409-419.
19. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. М.: Медицина; 1979. Berkhin EB. Pharmacology and physiological foundation of kidneys. М.: Medicine; 1979. (In Russ.).
20. Давыдов Б.И. Элиминация цистамина в организме и пролонгирование его радиозащитного действия. Проблемы космической биологии. т. XIV. Радиобиологические аспекты реактивности организма в связи с космическими полетами. *Наука*. 1971;137-158. Davidov BI. Elimination of cystamine in the organism and prolongation of its radioprotective effect. Problems of Space Biology. v. XIV. Radiobiological aspects of organism reactivity in connection with space missions. *Nauka*. 1971;137-158. (In Russ.).

Поступила 28.03.2022

Received 28.03.2022

Принята к печати 14.04.2022

Accepted 14.04.2022

## Отдаленные результаты двух стратегий лечения больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца

© Б.Г. АЛЕКЯН, Н.Г. КАРАПЕТЯН, А.В. ЧУПИН, А.Е. ЗОТИКОВ, А.Б. ВАРАВА, А.А. УШАКОВ, А.Г. ГЕЛЕЦЯН, А.М. НОРВАРДЯН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить отдаленные результаты двух стратегий лечения пациентов с КИНК в сочетании с ИБС.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включающее 102 пациента с КИНК в сочетании с ИБС, которым выполнялись вмешательства на обоих артериальных бассейнах с применением рентгенэндоваскулярных и хирургических технологий. Решение о методе и этапности реваскуляризации артерий принималось на заседании консилиума «сердечно-сосудистой команды». В зависимости от выбранной стратегии реваскуляризации обоих артериальных бассейнов больные были распределены на две группы: 1-я группа — рентгенэндоваскулярное лечение (этапное ЧКВ и ангиопластика артерий нижних конечностей,  $n=53$ ; 50,3%); 2-я группа — комбинированное лечение (этапное ЧКВ в сочетании с открытой хирургией артерий нижних конечностей,  $n=49$ ; 48,0%). Отдаленные результаты лечения пациентов в сроке от 7 до 51 мес (медиана 31,5 мес) изучены у 85 (85%) из 100 выписанных больных на основании повторных госпитализаций (13,0%), амбулаторных осмотров (34,2%), анализа анкетных данных и опроса по телефону (52,8%).

**Результаты.** Суммарная общая отдаленная летальность составила 14,1% (в 1-й группе — 13,6%, в 2-й группе — 14,6%;  $p=0,89$ ). Суммарная кардиоваскулярная смертность имела показатель 7,0% (в 1-й группе — 6,8%, во 2-й группе — 7,3%;  $p=0,92$ ). Суммарная смертность от других не сердечно-сосудистых причин — 7,0% (в 1-й группе — 6,8%, во 2-й группе — 7,3%;  $p=0,92$ ). Частота инсультов в двух группах — 3,5% (в 1-й группе — 4,5%, во 2-й группе — 2,4%;  $p=0,59$ ). Частота рецидива симптомов стенокардии в группе 1-й — 2,3%, во 2-й группе рецидивы не зафиксированы. Суммарная частота рецидива ишемии нижних конечностей — 7,0% (в 1-й группе — 9,0%, во 2-й группе — 5,0%;  $p=0,44$ ). Суммарная частота ампутаций нижних конечностей — 3,5% (в 1-й группе — 4,5%, во 2-й группе — 2,4%;  $p=0,59$ ). Нелетальных инфарктов миокарда не выявлено ни в одной из групп.

**Выводы.** 1. В отдаленном периоде наблюдения больных с КИНК и ИБС не отмечено достоверной разницы в результатах рентгенэндоваскулярного (1-я группа) и комбинированного методов лечения (2-я группа) по таким показателям, как сердечно-сосудистые осложнения и неблагоприятные события на артериях нижних конечностей ( $p>0,5$ ).

2. В отдаленные сроки наблюдения суммарная общая летальность составила 14,1%, сердечно-сосудистая — 7,0%. Частота инсультов — 3,5%. Нелетальных инфарктов миокарда не выявлено ни в одной из групп.

3. Обе стратегии лечения больных с КИНК в сочетании с ИБС показывают высокую безопасность и клиническую эффективность на госпитальном и отдаленном периодах наблюдения и могут широко применяться в повседневной клинической практике.

**Ключевые слова:** чрескожные коронарные вмешательства, сочетанное поражение коронарных артерий и артерий нижних конечностей, мультифокальный атеросклероз, шунтирование артерий нижних конечностей, стентирование и баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей, критическая ишемия нижних конечностей, диабетическая стопа.

### Информация об авторах:

Алекян Б.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6509-566X>

Карапетыан Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-7623-8635>

Чупин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5216-9970>

Зотиков А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1688-7756>

Варава А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2823-5325>

Ушаков А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1858-9744>

Гелецян Л.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4023-4317>

Норвардян А.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5465-9378>

**Автор, ответственный за переписку:** Норвардян А.М. — e-mail: [aiknorvardyan@gmail.com](mailto:aiknorvardyan@gmail.com)

### Как цитировать:

Алекян Б.Г., Карапетыан Н.Г., Чупин А.В., Зотиков А.Е., Варава А.Б., Ушаков А.А., Гелецян Л.Г., Норвардян А.М. Отдаленные результаты двух стратегий лечения больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):55–64. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702155>



## Long-term outcomes of two treatment strategies for critical limb ischemia combined with coronary artery disease

© B.G. ALEKYAN, N.G. KARAPETYAN, A.V. CHUPIN, A.E. ZOTIKOV, A.B. VARAVA, A.A. USHAKOV, L.G. GELETSYAN, A.M. NORVARDYAN

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Objective.** To evaluate the long-term results of two treatment strategies for critical limb ischemia (CLI) combined with coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** A single-center retrospective study included 102 patients with CLI and CAD who underwent endovascular and open surgical interventions in both vascular beds. Cardiovascular team made a decision regarding the method and stages of revascularization. Patients were divided into 2 groups depending on revascularization strategy for both arterial systems: group 1 — endovascular treatment (staged PCI and angioplasty of lower limb arteries) ( $n=53$ , 50.3%); group 2 — combined treatment (staged PCI combined with open bypass procedures for claudication) ( $n=49$ , 48.0%). Long-term treatment outcomes within 7 — 51 months (median 31.5 months) were studied in 85 (85%) out of 100 patients discharged from the Center considering the data of repeated hospitalizations (13.0%), outpatient examinations (34.2%), survey and telephone interviewing (52.8%).

**Results.** Overall mortality was 14.1% (13.6% and 4.6%, respectively,  $p=0.89$ ). Overall cardiovascular mortality was 7.0% (6.8% and 7.3%, respectively  $p=0.92$ ), overall non-cardiovascular mortality — 7.0% (6.8% and 7.3%, respectively,  $p=0.92$ ). Overall incidence of stroke was 3.5% (4.5% and 2.4%, respectively,  $p=0.59$ ). Recurrence of angina occurred in 2.3% of patients in the 1<sup>st</sup> group and no recurrence of angina was observed in the 2<sup>nd</sup> group. Overall incidence of recurrent lower limb ischemia was 7.0% (9.0% and 5.0%, respectively,  $p=0.44$ ), overall incidence of amputations of lower extremities — 3.5% (4.5% and 2.4%, respectively,  $p=0.59$ ). Non-fatal myocardial infarction was absent in both groups.

**Conclusion.** Incidence of cardiovascular complications and adverse events in lower limb arteries was similar in long-term follow-up period after endovascular (group 1) and combined treatment (group 2) of patients with CLI and CAD ( $p>0.5$ ). Overall long-term cardiovascular mortality was 7.0%, incidence of stroke — 3.5%. Non-fatal myocardial infarction was not detected in both groups. Both treatment strategies in patients with CLI and CAD showed high safety and clinical efficacy in early and long-term postoperative periods and can be widely used in everyday clinical practice.

**Keywords:** percutaneous coronary interventions, combined lesion of coronary and lower limb arteries, multifocal atherosclerosis, lower limb artery bypass grafting, stenting and balloon angioplasty of lower limb arteries, critical limb ischemia, diabetic foot.

### Information about the authors:

Alekyan B.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6509-566X>

Karapetyan N.G. — <https://orcid.org/0000-0002-7623-8635>

Chupin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5216-9970>

Zotikov A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1688-7756>

Varava A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2823-5325>

Ushakov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1858-9744>

Geletyan L.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4023-4317>

Norvardyan A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5465-9378>

**Corresponding author:** Norvardyan A.M. — e-mail: [aiknorvardyan@gmail.com](mailto:aiknorvardyan@gmail.com)

### To cite this article:

Alekyan BG, Karapetyan NG, Chupin AV, Zotikov AE, Varava AB, Ushakov AA, Geletyan LG, Norvardyan AM. Long-term outcomes of two treatment strategies for critical limb ischemia combined with coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702155>

## Введение

Атеросклероз периферических артерий может ограничиваться одним сосудистым руслом, но чаще поражает несколько артериальных бассейнов. Обнаружение заболевания в одном сосудистом бассейне должно подтолкнуть врача к дальнейшей оценке степени атеросклеротического поражения. Согласно различным исследованиям у пациентов старше 50 лет с заболеванием артерий нижних конечностей (ЗАНК) критическая ишемия поражает 1–2% этой популяции. Эти пациенты имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых событий из-за сопутствующих коронарных и цереброваскулярных заболеваний (5-летняя частота событий достигает 20%). Было доказано, что такие события происходят чаще, чем ишемические события на арте-

риях нижних конечностей, независимо от стадии заболевания и за этот же период наблюдения 75% смертей вызваны именно сердечно-сосудистыми событиями [1].

У каждого 5-го пациента с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) за 5-летний период заболевание прогрессирует вплоть до развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Лишь половине пациентов с установленным диагнозом КИНК проводится реваскуляризация конечности. Четверть пациентов получает консервативное лечение, а остальным выполняется первичная ампутация на уровне бедра или голени. Эффективность консервативной терапии также невелика: только в 40% случаев конечность может быть сохранена в течение первых 6 мес, 20% больных умирают, остальным выполняется большая

ампутация. В итоге к концу первого года после верификации диагноза КИНК лишь у 45% больных удается сохранить нижнюю конечность, около 30% продолжают жить после ампутации бедра или голени, летальный исход фиксируется у 25%. Без оказания хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения смертность у пациентов с КИНК составляет 25% в течение первого года и более 60% в течение 5 лет и в основном обусловлена инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом [1].

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза сонных артерий у пациентов с ЗАНК, по данным различных исследований, колеблется от 50 до 60%. Интересно, что у 72% этих пациентов никогда не было симптомов ИБС, что, возможно, связано с ограничением двигательной активности из-за перемежающейся хромоты или болями в покое в нижних конечностях. Выявление сопутствующей ИБС у пациентов с ЗАНК особенно важно перед планированием хирургической операции. Хирургия периферических сосудов считается операцией высокого риска возникновения сердечных осложнений (оценочная 30-дневная частота сердечных событий — сердечная смерть и ИМ — более 5%) [2—9].

Согласно приведенным выше данным детальное кардиологическое обследование пациентов с ЗАНК, планирующих на сосудистую операцию, должно проводиться в плановом порядке и стать стандартом лечения.

Пациенты с ЗАНК имеют худшие прогнозы, чем пациенты с различными формами злокачественных заболеваний, и до настоящего времени не найдены способы улучшения этих прогнозов [1]. В целом смертность у пациентов с КИНК приближается к 50% через 5 лет и 70% — через 10 лет [1]. В связи с этим в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России (далее — Центр) с одобрения Этического комитета было принято решение всем пациентам с КИНК перед реваскуляризацией артерий нижних конечностей выполнять селективную коронарную ангиографию и по показаниям чрескожное коронарное вмешательство [10—11].

Цель исследования — оценить отдаленные результаты двух стратегий лечения пациентов с КИНК в сочетании с ИБС, которым консилиумом «сердечно-сосудистой команды» было принято решение выполнить этапные ЧКВ и ангиопластику артерий нижних конечностей либо этапные ЧКВ и реконструктивные или шунтирующие операции на артериях нижних конечностей в той или иной последовательности.

## Материал и методы

В Центре с 1 января 2017 г. по 1 января 2021 г. было проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включающее 102 пациента с КИНК в сочетании с ИБС. В исследование вошли пациенты старше 18 лет, которым выполнены вмешательства на обоих сосудистых бассейнах с применением рентгенэндоваскулярных и хирургических технологий. Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, при котором проводили ЧКВ, считался стеноз 75% и более (или стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50%). Показаниями к оперативному вмешательству на артериях нижних конечностей являлись боли в покое или наличие трофических язв. Решение о методе и этапности реваскуляризации прини-

малось на заседании консилиума «сердечно-сосудистой команды», опираясь на рекомендации Европейского общества кардиологов и сосудистых хирургов [12]. В частности, учитывались длина поражения и состояние дистального периферического русла (шунтабельность сосудов). При поражениях артерий голени применяли рентгенэндоваскулярные методы. При длинных поражениях артерий подвздошного (более 5 см) и бедренного (более 25 см) сегментов с сохраненным дистальным руслом использовались хирургические методы лечения. Критерием исключения являлась острая ишемия нижних конечностей. В зависимости от выбранной стратегии реваскуляризации обоих артериальных бассейнов больные были распределены на две группы: 1-я группа — рентгенэндоваскулярное лечение (этапное ЧКВ и ангиопластика артерий нижних конечностей,  $n=53$ ; 50,3%), 2-я группа — комбинированное лечение (этапное ЧКВ в сочетании с открытой хирургией артерий нижних конечностей,  $n=49$ ; 48,0%).

Этапными считались вмешательства, которые выполнялись спустя 1 день или более дней после предыдущей операции. При этапном эндоваскулярном лечении (1-я группа) использовались только рентгенэндоваскулярные методы реваскуляризации (ЧКВ и ангиопластика артерий нижних конечностей). При этапном комбинированном лечении (2-я группа) предусматривались эндоваскулярная реваскуляризация миокарда и открытые хирургические операции на артериях нижних конечностей (ЧКВ и хирургия артерий нижних конечностей). Только у пациентов с КИНК с трофическими нарушениями без флегмоны и влажной гангрены или с болями в покое в ночное время, купирующимися анальгетиками, при выявлении поражений коронарных артерий первым этапом выполняли ЧКВ. В остальных случаях больным проводились хирургические обработки нижних конечностей и их реваскуляризация с последующим ЧКВ.

Необходимо отметить, что в Центре с 2017 г. работает консилиум «сердечно-сосудистая команда», целью которого является изучение клинических и инструментальных данных пациентов, и принятие решения о наиболее безопасной и эффективной стратегии лечения для каждого больного. В состав консилиума входят кардиохирурги, сосудистые и рентгенэндоваскулярные хирурги, кардиологи, неврологи, анестезиологи-реаниматологи и другие специалисты в зависимости от клинической ситуации.

Оценка результатов лечения проводилась с помощью выявления конечных точек. В качестве конечных точек исследования были приняты смертность от всех причин, большие сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт), частота рецидивов симптомов стенокардии, большие неблагоприятные события на нижних конечностях (тромбозы стентов и шунтов артерий нижних конечностей, ампутации), частота повторных вмешательств на стороне поражения артерий нижней конечности. Конечные точки оценивались как на госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения. Госпитальные результаты были представлены нами в предыдущих статьях [10, 11].

Количественные непараметрические признаки в группах сравнивали с помощью критерия Манна—Уитни. При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ IBM Statistic (США).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, n=102

Table 1. Clinical characteristics of patients, n=102

Показатели	1-я группа, n=53		2-я группа, n=49		p
	n	%	n	%	
Пол:					
мужской	36	68,0	44	89,7	0,01
женский	17	32,0	5	10,2	—
Возраст:					0,48
<70	29	54,7	34	69,3	—
70—79	17	32,0	12	24,4	—
>80 лет	7	13,2	3	6,1	—
Стенокардия напряжения:					
II—III ФК	40	75,5	37	75,5	0,91
отсутствие жалоб	13	24,5	12	24,4	—
Поражение коронарных артерий:					0,88
однососудистое	13	24,5	10	20,4	—
двусосудистое	21	39,6	21	42,8	—
трехсосудистое + ствол ЛКА	19	35,8	18	36,7	—
Постинфарктный кардиосклероз	10	18,8	12	24,4	0,56
Нарушения ритма сердца	10	18,8	9	18,3	0,54
Поражением нижних конечностей:					
одностороннее	32	60,3	33	67,3	0,50
двустороннее	21	39,6	16	32,6	—
Стадия ишемии нижних конечностей по А.В. Покровскому:					0,01
III	6	11,3	29	59,1	—
IV	47	88,6	20	40,8	—
Поражение внутренних сонных артерий	8	15,1	13	26,5	0,18
Количество пораженных артериальных периферических бассейнов:					0,22
1	34	64,1	27	55,2	—
2	15	28,3	13	26,5	—
3	4	7,5	9	18,3	—
Артериальная гипертензия	45	84,9	43	87,7	0,93
Сахарный диабет	39	73,5	16	32,6	0,01
ХОБЛ	2	3,8	3	6,1	0,61
ХБП >III стадии	4	7,5	5	10,2	0,68

Примечание. ФК — функциональный класс; ЛКА — левая коронарная артерия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек.

Всем 102 больным в качестве предоперационного обследования были выполнены электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных артерий, мультиспиральная компьютерная томография аорты и всех периферических артерий, а также селективная коронарография.

В исследование включены 80 (78,0%) мужчин и 22 (21,5%) женщины. Средний возраст пациентов составил  $67,5 \pm 8,4$  года. Стенокардия напряжения II—III ФК наблюдалась у 77 (75,4%) пациентов, в то время как у 25 (24,5%) отсутствовали жалобы на стенокардию. Однако при проведении коронарографии у всех 102 пациентов были выявлены гемодинамически значимые (сужения более 75%) стенозы венечных артерий, требующие реваскуляризации. Сопутствующий стеноз внутренних сонных артерий имелся у 21 (20,5%) пациента. В 1-й группе преобладали пациенты с IV стадией ишемии нижних конечностей — 48 (88,6%), во 2-й группе — с III стадией ишемии — 29 (59,1%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 88 (86,2%) пациентов. В 1-й группе у 39 (73,5%) пациентов был сахарный диабет, во 2-й группе — у 16 (32,6%) ( $p=0,01$ ). Учитывая, что сахарный диабет непосредственно

влияет на течение КИНК, можно отметить, что 1-я группа была значительно тяжелее по сравнению со 2-й группой. Это может влиять на исходы лечения. Средний индекс массы тела составил  $26,55 \pm 4,7$  (табл. 1).

Всем пациентам после реваскуляризации коронарных артерий и артерий нижних конечностей были даны рекомендации по изменению образа жизни, отказу от курения, была назначена комплексная медикаментозная терапия, направленная на профилактику сердечно-сосудистых осложнений и включающая гиполипидемическую, антиагрегантную, антиангинальную и гипотензивную терапию.

В качестве гиполипидемической терапии были назначены статины с рекомендациями по достижению целевых значений липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (менее  $1,8-1,4$  ммоль/л). Однако при анкетировании данные уровни ЛПНП были получены лишь у 11,7% пациентов. Схемы приема двойной дезагрегантной терапии (ДААТ), дозировки препаратов, продолжительность приема осуществлялись на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов [12]. Пациенты группы 1 до выполнения первого этапа лечения (ЧКВ) получали клопидогрел (в дозировке 75 мг дольше 5 дней; после ЧКВ — поддерживающая

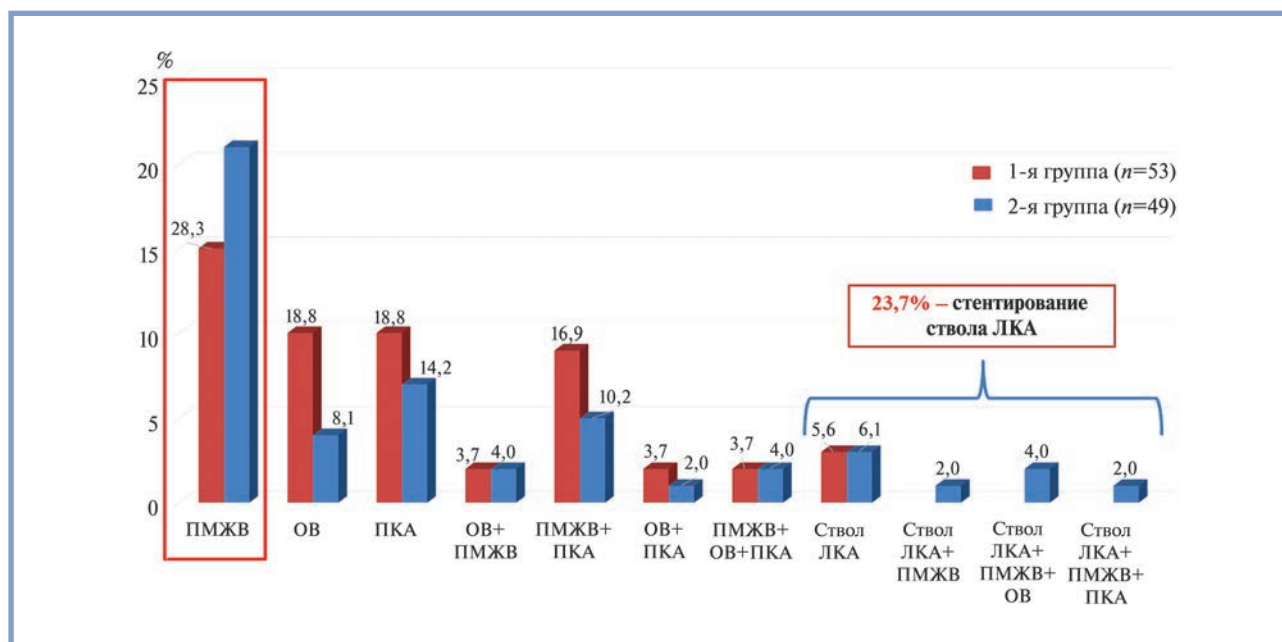


Рис. 1. Бассейн выполненных 127 ЧКВ у 102 пациентов с КИИК.

Fig. 1. Target coronary arteries for 127 PCI in 102 patients with CLI.

доза составила 75 мг в сутки) и ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг ежедневно. После ЧКВ стентами с лекарственным покрытием ДААТ назначалась всем пациентам минимум на 3–6 мес, с дальнейшей оценкой рисков сердечно-сосудистых осложнений и решением вопроса о продолжении приема ДААТ.

Во время проведения стентирования коронарных артерий и артерий нижних конечностей интраоперационно вводилось 100–200 ЕД/кг гепарина интраартериально под контролем АЧТВ.

У 3 (5,6%) больных 1-й группы и у 3 (6,1%) 2-й группы выполнено ЧКВ на незащищенном стволе ЛКА, у 15 (28,3%) и у 21 (42,8%) — на передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), у 10 (18,8%) и у 4 (8,1%) — на огибающей ветви (ОВ), у 10 (18,8%) и у 7 (14,2%) — на правой коронарной артерии (ПКА), у 2 (3,7%) и у 2 (4,0%) — было одномоментное стентирование ОВ и ПМЖВ, у 9 (16,9%) и у 5 (10,2%) — одномоментное стентирование ПМЖВ и ПКА, у 2 (3,7%) и у 1 (2,0%) — стентирование ОВ и ПКА, у 2 (3,7%) и у 2 (4,0%) — одномоментное стентирование ПМЖВ, ОВ и ПКА соответственно. Кроме того, во 2-й группе у 1 (2,0%) пациента было выполнено стентирование ствола ЛКА с переходом на ПМЖВ, у 2 (4,0%) — одномоментное стентирование ствола ЛКА с переходом на ПМЖВ и ОВ и у 1 (2,0%) — одномоментное стентирование ствола ЛКА с переходом на ПМЖВ и ПКА (рис. 1). У пациентов достигнут оптимальный результат реваскуляризации миокарда, кровоток ТИМІ 3. Полная реваскуляризация миокарда выполнена у 42% (n=43) больных. У 18 пациентов имелась хроническая окклюзия коронарных артерий (ХОКА), у 11 (61,1%) из них была выполнена попытка реканализации: у 5 (45,4%) — успешная, у 6 (54,5%) — безуспешная. У 7 (38,8%) пациентов попытка реканализации не выполнялась в связи с отсутствием жизнеспособного миокарда в зоне окклюзированной артерии.

Следует отметить, что реваскуляризация коронарных артерий и артерий нижних конечностей у всех 102 пациен-

тов выполнялась поэтапно. В 1-й группе в 28 (52,8%) случаях первым этапом осуществлялось ЧКВ, в 25 (47,2%) — реваскуляризация артерий нижних конечностей. Во 2-й группе лишь у 3 (5,8%) пациентов первым этапом проводилась операция на артериях нижних конечностей.

Во 2-й группе у 46 (93,8%) пациентов первым этапом выполнялось ЧКВ, вторым — открытая хирургия на артериях нижних конечностей — на фоне кратковременной (за 3 дня до операции) отмены двойной антиагрегантной терапии с переходом на аспирин и низкомолекулярный гепарин при вмешательствах на артериях выше паховой связки для снижения рисков геморрагических осложнений. Операции ниже паховой связки выполнялись без отмены ДААТ.

Медиана дней между этапами реваскуляризации в 1-й группе составила 19 [7; 56] дней, диапазон от 1 до 771 дня, во 2-й группе — 43 [20; 148] дня, диапазон от 2 до 375 дней.

Всем 53 пациентам 1-й группы выполнено 123 рентген-эндоваскулярные операции (в среднем 2,6 на одного больного): из них 62 (45,2%) — на артериях нижних конечностей и 61 (44,5%) — ЧКВ крупных эпикардиальных венечных артерий. Дополнительно 14 (10,2%) пациентам проведена плановая ампутация нижних конечностей: 4 (28,5%) — гильотинная ампутация нижней трети голени и 10 (71,4%) — малая ампутация пальцев стоп после транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) или стентирования артерий нижних конечностей. Виды эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей представлены на рис. 2.

Во 2-й группе всем 49 пациентам выполнено 128 операций (в среднем 2,6 на одного больного): 58 (45,3%) — шунтирующих или реконструктивных на артериях нижних конечностей (табл. 2) и 66 (51,5%) — ЧКВ. Дополнительно 4 (3,1%) пациентам проведена плановая ампутация нижних конечностей: 1 (25,0%) — гильотинная ампутация нижней трети голени и 3 (75,0%) — малая ампутация пальцев стоп после ТЛБАП или после стентирования артерий нижних конечностей.

Рис. 2. Виды эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей в 1-й группе,  $n=53$ .Fig. 2. Endovascular procedures for lower limb ischemia in the 1<sup>st</sup> group ( $n=53$ ).

Таблица 2. Характеристика 58 открытых оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей у 49 больных (2-я группа)

Table 2. Characteristics of 58 lower limb artery bypass procedures in 49 patients of the 2<sup>nd</sup> group

Характер оперативного вмешательства	$n$	%
Пластика общей бедренной артерии	2	3,3
Бедренно-берцовое шунтирование	20	33,3
Аорто-бифemorальное шунтирование	5	10,0
Бедренно-подколенное шунтирование	8	13,3
Подвздошно-бедренное шунтирование	10	16,6
Аорто-бедренное шунтирование	8	15,0
Экстраанатомическое шунтирование	5	8,3
Всего	58	100

## Результаты

Госпитальные результаты лечения данной категории пациентов были опубликованы нами ранее [10, 11] и в этой статье будут только кратко представлены.

За госпитальный период отмечено 2 (1,9%) летальных случая: 1 (0,9%) — в 1-й группе вследствие тромбоза стента ствола ЛКА, 1 (0,9%) — во 2-й группе в результате развития полиорганной недостаточности на фоне септического процесса (табл. 3).

У 2 (3,7%) пациентов 1-й группы имелся острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. На госпитальном этапе (через 3 и 27 дней после рентгенэндоваскулярной коррекции артерий нижних конечностей) в Центре у них возник острый коронарный синдром. Больные незамедлительно были доставлены в рентгенооперационную, где выполнено успешное стентирование ПМЖВ. В связи с наличием обширных трофических язв на нижних конечностях у этих пациентов решением консилиума принято решение о выполнении сначала эндоваскулярного вмешательства на артериях нижних конечностей (табл. 3), а затем — ЧКВ. Острых нарушений мозгового кровообращения не наблюдалось ни в одной из групп.

Неблагоприятные события на артериях нижних конечностей (тромбозы стентов и шунтов артерий нижних конечностей) зафиксированы у 1 (1,8%) пациента в 1-й группе и у 2 (3,9%) — во 2-й группе (табл. 4).

Количество койко-дней в целом, после операции и в отделении реанимации и интенсивной терапии представлено в табл. 5.

Отдаленные результаты лечения пациентов в сроке от 7 до 51 мес (медиана 31,5 мес) были изучены у 85 (85%) из 100 выписанных из Центра больных на основании госпитализаций (13,0%), амбулаторных осмотров (34,2%), анализа анкетных данных и опроса по телефону (52,8%).

В 1-й группе ( $n=44$ ) больных с рентгенэндоваскулярным этапным лечением общая летальность составила 13,6% (6 пациентов). Сердечно-сосудистая летальность — 6,8% (3 пациента). У 1 пациента вследствие ишемического инсульта, у 1 — на фоне острого инфаркта миокарда и еще у 1 — в результате разрыва аневризмы брюшной аорты (на момент госпитализации у пациента не было выявлено аневризмы аорты) (табл. 6).

Во 2-й группе ( $n=41$ ) пациентов с комбинированным этапным лечением общая летальность составила 14,6% (6 пациентов). Кардиоваскулярная летальность — 7,3% (3 пациента), которые были обусловлены у 2 больных ишемическим инсультом и у 1 — внезапной остановкой сердца. Кроме того, в 1-й группе отмечено 2 (4,5%) ишемических инсульта, а во 2-й группе — 1 (2,4%). Нелетальных инфарктов миокарда в обеих группах не было (табл. 6). В табл. 7 представлены смерти от других не сердечно-сосудистых причин.

У 6 (7,0%) пациентов были повторные вмешательства на артериях нижних конечностей: 4 (9,0%) пациента из 1-й группы и 2 (4,8%) — из 2-й группы ( $p=0,48$ ).

Таким образом, суммарная общая летальность составила 14,1% (в 1-й группе — 13,6%, во 2-й группе — 14,6%;  $p=0,89$ ). Суммарная кардиоваскулярная смертность — 7,0% (в 1-й группе — 6,8%, во 2-й группе — 7,3%;  $p=0,92$ ). Суммарная смертность от других не сердечно-сосудистых причин имела показатель 7,0% (в 1-й группе — 6,8%, во 2-й группе — 7,3%;  $p=0,92$ ). Частота инсультов в двух группах — 3,5% (в 1-й группе — 4,5%, во 2-й группе — 2,4%;  $p=0,59$ ),

Таблица 3. Госпитальные большие сердечно-сосудистые осложнения у пациентов обеих групп, n=102

Table 3. In-hospital major cardiovascular complications in both groups, n=102

Осложнение	1-я группа		2-я группа		p
	n=53	%	n=49	%	
Смерть	1	1,8	1	2,0	0,95
ОКС без подъема ST	2	3,7	0	0	0,17
ОНМК	0	0	0	0	-
Всего	3	5,6	1	2,0	0,34

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 4. Госпитальные неблагоприятные события на артериях нижних конечностей у пациентов обеих групп, n=102

Table 4. In-hospital adverse events after lower limb revascularization procedures in both groups, n=102

Осложнение	1-я группа		2-я группа		p
	n=53	%	n=49	%	
Кровотечение	0	0	3	6,1	0,06
Тромбоз стента или шунта артерии н/к	1	1,8	2	4,0	0,51
Всего	1	1,8	5	10,1	0,07

Таблица 5. Количество койко-дней в двух группах, n=102

Table 5. Length of hospital-stay in both groups, n=102

Койко-дни	ЧКВ			Реваскуляризация нижних конечности		
	1-я группа, n=53	2-я группа, n=49	p	1-я группа, n=53	2-я группа, n=49	p
Койко-дни в целом*	6 [3; 9] (2; 27)	7 [4; 12] (2; 27)	0,21	8 [5; 11] (2; 34)	14 [10; 21] (3; 48)	0,01
Койко-дни после операции*	3 [2; 6] (1; 26)	3 [2; 4] (1; 13)	0,96	4 [2; 7] (2; 33)	9 [7; 13] (2; 38)	0,01
Койко-дни в ОРИИТ*	0 [0; 0] (0; 10)	0 [0; 0] (0; 1)	0,91	0 [0; 0] (0; 8)	1 [1; 1] (0; 29)	0,01

Примечание. ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; ОРИИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; \* — данные приведены в формате Me [LQ; UQ] (Min; Max).

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения пациентов с КИНК в сочетании с ИБС, n=85

Table 6. Long-term treatment outcomes in patients with CLI and CAD, n=85

Осложнение	1-я группа, n=44		2-я группа, n=41		p
	n	%	n	%	
Сердечно-сосудистая летальность:	3	6,8	3	7,3	0,92
ОНМК	1	2,3	2	5,0	—
ОИМ	1	2,3	0	0	—
разрыв аневризмы брюшной аорты	1	2,3	0	0	—
внезапная остановка сердца	1	2,3	0	—	—
Инфаркт миокарда	0	0	0	0	—
Инсульт	2	4,5	1	2,4	0,59
Повторное ЧКВ	2	4,5	0	0	0,16
Повторное вмешательство на н/к	4	9,0	2	5,0	0,44
Ампутации	2	4,5	1	2,4	0,59
Всего	13	11,3	7	9,7	0,08

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 7. Отдаленная не сердечно-сосудистая летальность пациентов с КИНК в сочетании с ИБС, n=85

Table 7. Long-term non-cardiovascular mortality in patients with CLI and CAD, n=85

Причина смерти	1-я группа, n=44		2-я группа, n=41		p
	n	%	n	%	
Не сердечно-сосудистая летальность:	3	6,8	3	7,3	0,92
осложнение после COVID-19	2	4,5	1	2,4	
болезнь почек	0	0	1	2,4	
онкология	1	2,3	1	2,1	

рецидива симптомов стенокардии в 1-й группе — 2,3%, во 2-й группе рецидивов не выявлено, а суммарная частота рецидива ишемии нижних конечностей — 7,0% (в 1-й группе — 9,0%, во 2-й группе — 5,0%;  $p=0,44$ ). Суммарная частота ампутация нижних конечностей — 3,5% (в 1-й группе — 4,5%, во 2-й группе — 2,4%). Нелетальных инфарктов миокарда не было ни в одной группе.

## Обсуждение

Высокая распространенность ИБС у пациентов с КИНК подчеркивает важность диагностики ИБС и лечения этих пациентов, чтобы минимизировать риск кардиальных событий.

Данное исследование имеет высокую актуальность, учитывая, что уровень смертности у пациентов с КИНК составляет 25% через 1 год и более 60% — через 5 лет и в основном обусловлен инфарктом миокарда и инсультом [1]. Принимая во внимание тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти у пациентов с КИНК, остается вопрос, является ли стратегия рутинной, превентивной коронарографии и реваскуляризации коронарных артерий, оправданной у такой категории больных, чтобы снизить риск сердечных осложнений в будущем.

В исследовании Michael S. Lee и соавт. включено 252 пациента, которые были распределены в две группы: 1-я группа — ИБС + КИНК ( $n=167$ ; 66,3%), 2-я группа — КИНК без ИБС ( $n=85$ ; 33,7%). В данной работе оценивалась стратегия рутинной коронарографии и последующего ЧКВ (по клиническим показаниям) у пациентов с КИНК, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику (ТЛБАП) и стентирование артерий нижних конечностей. В 1-й группе наблюдалась высокая распространенность стенозов ствола ЛКА и сочетание сахарного диабета со множественными стенозами венечных артерий. По сравнению со 2-й группой группа 1-я имела аналогичные показатели частоты больших сердечно-сосудистых осложнений (11,9% против 5,8%;  $p=0,13$ ), смертности от всех причин (7,1% — с ИБС против 4,7% — без ИБС;  $p=0,45$ ), кардиальной смертности (2,9% против 1,1%;  $p=0,37$ ), некардиальной смертности (4,1% против 3,5%;  $p=0,80$ ), инфарктов миокарда (1,1% против 0%;  $p=0,31$ ), повторных вмешательств на артериях нижних конечностей (16,7% против 17,6%;  $p=0,86$ ) и ампутаций (19,1% против 16,4%;  $p=0,6$ ) через 1 год, несмотря на более старший возраст, более высокую распространенность сахарного диабета (включая инсулинозависимый диабет) и цереброваскулярных заболеваний, а также более низкую среднюю фракцию выброса. Отсутствие различий в клинических исходах между двумя группами (с наличием и без ИБС) может быть объяснено стратегией рутинной ангиографии с последующей ангиопластикой у пациентов, имеющих показания для выполнения ЧКВ, даже у бессимптомных пациентов [13].

В исследовании Debbie C. Chen и соавт. оценивались долгосрочные результаты у пациентов с ЗАНК в сочетании с ИБС. Средний период наблюдения составил 2 года с максимумом до 5 лет. Пациенты с КИНК с сопутствующей ИБС ассоциировались со значительно более высокими показателями больших сердечно-сосудистых осложнений и летальности после 5 лет. У пациентов с КИНК + ИБС также наблюдался примерно в 4 раза повышенный риск больших сердечно-сосудистых осложнений, смертно-

сти от всех причин через 5 лет по сравнению с пациентами ХИНК + ИБС. В группе КИНК + ИБС имелась более высокая частота больших сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем у пациентов с изолированной КИНК на 52 и 64% соответственно [14].

Amritha Raghunathan и соавт. провели субанализ рандомизированного исследования CARP, в котором участвовало 307 пациентов с окклюзирующими ЗАНК, из которых 143 были с КИНК. У всех пациентов была диагностирована ИБС (с помощью коронарографии или стресс-теста). Затем пациентов рандомизировали в две группы: тех, кому выполнялась реваскуляризация миокарда перед сосудистой операцией (61 (42,6%) пациент) и тех, кому не выполнялась (82 (57,3%) пациента). После чего оценивались госпитальные и отдаленные результаты по частоте возникновения больших сердечно-сосудистых осложнений. Авторы доказали, что у пациентов с КИНК, которым выполнялась реваскуляризация миокарда, острый ИМ на госпитальном этапе встречался у 3 (4,9%) больных, а у пациентов, которым реваскуляризация миокарда не проводилась — у 9 (11,0%) пациентов ( $p=0,19$ ). ИМ у пациентов с КИНК в данном исследовании являлся основной причиной смерти [15].

Также представляет интерес исследование Yoshimitsu Soga и соавт., в котором оценивалась 2-летняя выживаемость пациентов с КИНК. В исследовании принимали участие 995 пациентов, которым выполнялись эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей. У 541 (54%) из них была ИБС. В дизайн исследования не входила реваскуляризация миокарда до и после эндоваскулярных операций. Смертность через 2 года составила 41% (412 человек). Причины смерти у 412 пациентов были кардиальные — 121 (29%), сосудистые — у 41 (10%), внезапная смерть — у 32 (8%), некардиоваскулярные — 191 (46%) и неизвестные — 27 (7%). Сердечно-сосудистая смерть, включая внезапную смерть, составила 47% от всех смертей. Наиболее частой причиной кардиальной смерти была сердечная недостаточность (37,1%), за которой следовали острый ИМ (22,3%) и фибрилляция желудочков (9,9%). Это позволяет предположить, что лечение сердечной недостаточности и профилактика ишемических сердечных событий имеют важное значение у пациентов с КИНК [16].

Анализируя вышепредставленные работы, можно сделать вывод, что в отдаленном периоде у пациентов с КИНК наблюдается большое количество больших сердечно-сосудистых осложнений. Основной причиной летальности является ИМ. При полном предоперационном обследовании сердечно-сосудистой системы удастся избежать больших сердечно-сосудистых осложнений как в госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения. В нашем материале смертность от всех причин за период наблюдения 31,5 мес составила 14,1%. В исследовании Michael S. Lee и соавт. аналогичный показатель — 7,1%, однако период их наблюдения составил 1 год [13]. В работе Amritha Raghunathan и соавт. [15] выживаемость пациентов через 31 мес — 79%, а в нашем исследовании — 85,5%. Кардиоваскулярная летальность в нашем материале составила 7,0%, а в исследовании Michael S. Lee и соавт. — 2,9% за период наблюдения 1 год [13]. В то время как в исследовании Yoshimitsu Soga и соавт. [16] сердечно-сосудистая летальность, включая внезапную смерть, имела показатель 47% от всех летальных исходов, аналогичные показатели были получены в нашем материале (50% смертей были обусловлены кардиоваскулярными причинами — 6 человек из 12). Некардиальная летальность

в нашем исследовании за период наблюдения 31,5 мес составила 7,0%, а в исследовании Michael S. Lee и соавт. — 4,1% (за период наблюдения 12 мес). Что касается частоты больших сердечно-сосудистых событий, то в нашей работе она составила 9,4%, а в работе Michael S. Lee и соавт. — 11,9% при условии, что период наблюдения был меньше [13]. В отдаленном периоде в нашем исследовании нелетальных ИМ не было ни в одной группе. В исследовании Amritha Raghupathan и соавт. частота острого ИМ в отдаленном периоде была равна 16,8% [15], а в работе Michael S. Lee и соавт. — 1,1% [13]. В нашем исследовании повторные вмешательства на нижней конечности на стороне поражения были выполнены у 7,0%, а в работе Michael S. Lee и соавт. — у 16,7%, частота ампутаций составила 4,5 и 19,1% соответственно [13].

Таким образом, можно констатировать, что выполнение ЧКВ у больных с КИНК резко снижает риск возможного развития острого коронарного синдрома. В обеих группах (эндоваскулярного и комбинированного лечения) были получены аналогичные показатели смертности, частоты больших сердечно-сосудистых событий и повторных вмешательств на стороне поражения. Обе стратегии лечения могут применяться для лечения пациентов с КИНК в сочетании с ИБС.

Улучшение контроля факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и прием оптимальной медикаментозной терапии с достижением целевых значений холестерина ЛПНП, артериального давления, гликемии, а также отказ от курения, могут улучшить отдаленные результаты хирургического лечения мультифокального атеросклероза.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный анализ пациентов, отсутствие фиксированных по времени контрольных точек, малая выборка пациентов, большой разброс сроков отдаленного наблюдения. Однако сопоставление с результатами других исследований показывает необходимость визуализации коронарного русла перед оперативным вмешательством на артериях нижней конечности у больных с КИНК.

## Выводы

1. В отдаленном периоде наблюдения больных с КИНК и ИБС не выявлено достоверной разницы в результатах рентгенэндоваскулярного (1-я группа) и комбинированного методов лечения (2-я группа) по таким показателям, как сердечно-сосудистые осложнения и неблагоприятные события на артериях нижних конечностей ( $p > 0,5$ ).

2. В отдаленные сроки наблюдения суммарная общая летальность составила 14,1%, сердечно-сосудистая — 7,0%. Частота инсультов — 3,5%. Нелетальных инфарктов миокарда не зафиксировано ни в одной из групп.

3. Обе стратегии лечения больных с КИНК в сочетании с ИБС показывают высокую безопасность и клиническую эффективность на госпитальном и отдаленном периодах наблюдения и могут широко применяться в повседневной клинической практике.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45(suppl S):5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *American Journal of Medicine*. 2005;118(10):1134-1141. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.064>
- Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1998;40(5):453-468. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(98\)80017-0](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(98)80017-0)
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Pelosi P, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27(2):92-137. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>
- Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR Jr. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clinic Proceedings*. 1992;67(1):15-21. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60271-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60271-7)
- Gottlieb A, Banoub M, Sprung J, Levy PJ, Beven M, Mascha EJ. Perioperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1998;12(5):501-506. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(98\)90090-8](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(98)90090-8)
- Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schühlen H, Klaus V, Richardt G, Neumann FJ. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation*. 1994;90(6):2716-2724. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2716>
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(23):1665-1671. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812033392303>
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Simes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014;35(35):2383-2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
- Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Чупин А.В., Варва А.Б., Митиш В.А., Ушаков А.А., Новак А.Я., Седгарян М.А., Норвардян А.М. Непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с поражением коронарных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2020; 7(1): 24-33. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Chupin AV, Varava AB, Mitish VA, Ushakov AA, Novak AJ, Sedgaryan MA, Norvardyan AM. Immediate results of endovascular treatment of patients with combined defeat of coronary arteries and low limb arteries. *Endovascular surgery*. 2020; 7(1): 24-33. (In Russ.)
- Алекян Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е., Карапетян Н.Г., Чупин А.В., Варва А.Б., Ушаков А.А., Новак А.Я., Норвардян А.М., Сед-



- гарян М.А. Госпитальные результаты чрескожных коронарных вмешательств и хирургических операций на артериях нижних конечностей у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Эндоваскулярная хирургия*. 2020; 7(3): 265-273.
- Alekyan BG, Pokrovsky AV, Zotikov AE, Karapetyan NG, Chupin AV, Varava AB, Ushakov AA, Novak AJ, Norvardyan AM, Sedgarian MA. Hospital results of percutaneous coronary interventions and surgical operations on lower limb arteries in patients with critical lower limb ischemia combined with coronary artery disease. *Endovascular Surgery*. 2020;7(3):265-273. (In Russ.).
12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
  13. Lee MS, Rha SW, Han SK, Choi BG, Choi SY, Park Y, Akkala R, Li H, Im SI, Kim JB, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim JW, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ. Clinical outcomes of patients with critical limb ischemia who undergo routine coronary angiography and subsequent percutaneous coronary intervention. *Journal of Invasive Cardiology*. 2015;27(4):213-217.
  14. Chen DC, Singh GD, Armstrong EJ, Waldo SW, Laird JR, Amsterdam EA. Long-term comparative outcomes of patients with peripheral artery disease with and without concomitant coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(8):1146-1152. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.023>
  15. Raghunathan A, Rapp JH, Littooy F, Santilli S, Krupski WC, Ward HB, Thottapurathu L, Moritz T, McFalls EO. CARP Investigators. Postoperative outcomes for patients undergoing elective revascularization for critical limb ischemia and intermittent claudication: a subanalysis of the coronary artery Revascularization Prophylaxis (CARP) trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2006;43(6):1175-1182. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.12.069>
  16. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, Miyashita Y, Tsuchiya T. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2014;7(12):1444-1449. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.018>

Поступила 11.11.2021

Received 11.11.2021

Принята к печати 22.03.2022

Accepted 22.03.2022

## Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных с фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана

© А.И. МИРОНОВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, А.Е. КОМЛЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, Е.П. ПАНЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить на основании ретроспективного анализа когорты больных фибрилляцией предсердий (ФП), подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), частоту и структуру геморрагических осложнений в период госпитализации и выявить клинические факторы, ассоциированные с их развитием.

**Материал и методы.** Исследование представляет анализ когорты больных ФП, которым выполнена операция ТИАК. В исследование включено 100 пациентов с ФП (43 мужчины), медиана возраста — 79 лет. Подавляющее большинство больных относилось к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений — медиана баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5.

**Результаты.** У больных ФП, подвергнутых операции ТИАК, частота больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации составила 14%. Большинство (64%) кровотечений связано с местом пункции бедренной артерии. Предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации оказались рутинное применение «терапии моста», женский пол, гипопротейнемия при поступлении и чрескожное коронарное вмешательство менее чем за 3 мес до ТИАК.

**Выводы.** Пациенты с ФП, имеющие стеноз аортального клапана, относятся к категории как высокого риска тромбоэмболических осложнений, так и высокого риска кровотечений. Терапия прямыми оральными антикоагулянтами сопряжена с лучшим профилем безопасности по сравнению с варфарином. Тем не менее частота кровотечений в период госпитализации у больных ФП, подвергнутых ТИАК, составляет 7–14%. Документированными факторами, способствующими снижению риска периоперационных кровотечений, являются отказ от использования «терапии моста» и рутинной многокомпонентной антитромботической терапии, за исключением больных с недавним чрескожным коронарным вмешательством, а также оптимальные сроки отмены прямого орального антикоагулянта.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, геморрагические осложнения, транскатетерная имплантация аортального клапана.

### Информация об авторах:

Миронова А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>

Кропачева Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>

Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Панченко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

**Автор, ответственный за переписку:** Миронова А.И. — e-mail: [adiy-sun@mail.ru](mailto:adiy-sun@mail.ru)

### Как цитировать:

Миронова А.И., Кропачева Е.С., Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Панченко Е.П. Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных с фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):65–72. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702165>

## Predictors of in-hospital hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation

© A.I. MIRONOVA, E.S. KROPACHEVA, A.E. KOMLEV, T.E. IMAEV, E.P. PANCHENKO

National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze clinical predictors of in-hospital hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

**Material and methods.** The study enrolled 100 patients (43 men) with atrial fibrillation undergoing TAVI. Median age was 79 years. Most patients had a high risk of thromboembolic complications (median CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 5).

**Results.** Incidence of major in-hospital hemorrhagic complications was 14%. In most cases (64%), bleeding was associated with femoral artery puncture. Predictors of major in-hospital bleedings were routine «bridge therapy», female gender, hypoproteinemia upon admission and percutaneous coronary intervention within 3 months before TAVI.

**Conclusion.** Patients with atrial fibrillation and aortic stenosis have a high risk of thromboembolic complications and bleeding. Direct oral anticoagulation is associated with better safety profile compared to warfarin. However, in-hospital incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation is 7—14%. The factors reducing the risk of perioperative bleeding are refusal of bridge therapy and routine multicomponent antithrombotic therapy, with exception of patients with recent percutaneous coronary intervention, as well as the optimal timing of withdrawal of direct oral anticoagulation.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulation, hemorrhagic complications, transcatheter aortic valve implantation.

#### Information about the authors:

Mironova A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>

Kropacheva E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>

Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Panchenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

**Corresponding author:** Mironova A.I. — e-mail: [adiy-sun@mail.ru](mailto:adiy-sun@mail.ru)

#### To cite this article:

Mironova AI, Kropacheva ES, Komlev AE, Imaev TE, Panchenko EP. Predictors of in-hospital hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):65–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702165>

## Введение

Стеноз аортального клапана — наиболее распространенный приобретенный клапанный порок, частота которого увеличивается с возрастом, достигая 15—20% у лиц старше 80 лет. Традиционным методом лечения этой патологии является хирургическая замена аортального клапана. Однако не менее 30—40% больных имеют высокий операционный риск, в связи с чем проведение открытой операции имеет серьезные ограничения. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) стала малоинвазивной альтернативой традиционному хирургическому вмешательству, доказательная база ее эффективности получена на больных высокого операционного риска, которым было отказано в проведении операции на открытом сердце [1—4]. Накопленный опыт ведения таких пациентов и полученные результаты исследований суммированы в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 г. В данном документе отмечено, что в основе выбора тактики хирургического лечения находится коллегиальное решение команды врачей, базирующееся на тщательной оценке всех клинических, анатомических и хирургических аспектов. ТИАК по-прежнему является единственным возможным методом хирургической коррекции порока у больных высокого риска, среди которых особое место занимают пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), отличающиеся как высокой распространенностью традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, так и высокой степенью коморбидности. Частота ФП среди больных, нуждающихся в протезировании аортального клапана, составляет 15—45% [5, 6]. Несмотря на то что ТИАК относится к малоинвазивным операциям, проведение вмешательства у больных ФП связано с высоким риском периоперационных кровотечений. Это объясняется не только самим вмешательством, но и характеристикой таких пациентов и сопутствующей антитромботической терапией [1,

7, 8]. К сожалению, в настоящее время оптимальной шкалы оценки риска геморрагических осложнений не существует, что обуславливает актуальность поиска клинических и лабораторных факторов, способствующих их развитию для выявления больных высокого риска с целью оптимизации антитромботической терапии.

Цель исследования — оценить на основании ретроспективного анализа когорты больных ФП, подвергнутых ТИАК, частоту и структуру геморрагических осложнений в период госпитализации, найти клинические факторы, ассоциированные с их развитием.

## Материал и методы

Данное исследование представляет фрагмент регистра РЕГАТА2, включивший оценку развития геморрагических осложнений в период госпитализации у 100 больных ФП, подвергнутых ТИАК в 2019—2020 гг. в НИИЦ кардиологии Минздрава России и имевших показания к терапии одним из прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

**Конечные точки:** в период госпитализации фиксировались геморрагические осложнения 2—5 типов по классификации, принятой Bleeding Academic Research Consortium [9]. Для удобства изложения материала исследования использовались следующие термины: BARC-2 — клинически значимые кровотечения, BARC-3 — большие кровотечения, BARC-5 — фатальные кровотечения.

### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводился с использованием программ Statistica 10 и Excel 2010. Оценка частоты геморрагических событий осуществлялась из расчета показателя на 100 пациенто-лет. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна—Уитни, а также точный критерий Фишера

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

**Table 1. Clinical characteristics of study patients**

Показатель	Всего, n=100
Возраст, лет, медиана [ИКР]	79 [73, 83]
Мужчины, n (%)	43 (43)
ИБС, n (%)	53 (53)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	41 (41)
Артериальная гипертензия, n (%)	91 (91)
Инсульт в анамнезе, n (%)	14 (14)
ХСН, n (%):	77 (77)
в том числе ХСН со сниженной ФВ	20 (20)
в том числе ХСН с сохраненной ФВ	57 (57)
Сахарный диабет, n (%)	33 (33)
в том числе потребность в инсулинотерапии	17 (17)
ХБП со снижением СКФ менее 60 мл/мин, n (%)	54 (54)
Протеинурия при поступлении, n (%)*	13 (13)
Гипопротеинемия при поступлении (снижение уровня общего белка менее 64 г/л), n (%)**	20 (20)
Балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, медиана [ИКР]	5 [5, 6]
Балл по шкале HASBLED, медиана [ИКР]	2 [2, 3]
Балл по шкале ORBIT, медиана [ИКР]	2 [1, 4]
Балл по шкале ATRIA, медиана [ИКР]	3 [2,75, 6]
Антикоагулянтная терапия до операции, n (%):	
варфарин	10 (10)
ривароксабан	44 (44)
апиксабан	24 (24)
дабигатран	12 (12)
Не придерживались АКТ до госпитализации при наличии показаний, n (%)	10 (10)
Потребность в многокомпонентной антитромботической терапии на момент проведения ТИАК	27 (27)
Сочетание ПОАК и одного антиагреганта на момент проведения ТИАК, n (%)	18 (18)
Сочетание ПОАК и двух антиагрегантов на момент проведения ТИАК, n (%)	9 (9)
Рутинное использование «терапии моста»*** в периоперационном периоде, n (%)	38 (38)

*Примечание.* ИКР — интерквартильный разброс; ИБС — ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе); ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта—Голта; АКТ — антикоагулянтная терапия; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

\* — протеинурия определялась как выделение белка с мочой в количествах, превышающих 30 мг/сут; \*\* — гипопротеинемия определялась как снижение уровня общего белка менее 64 г/л, 64–83 г/л — принятые в локальной лаборатории референсные значения общего белка; \*\*\* — «терапия моста» — назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта.

и критерий  $\chi^2$ . Для определения прогностической значимости показателей — процедура множественного регрессионного анализа с расчетом относительного риска развития этого осложнения. Применялись общепринятые критерии достоверности различий.

#### Клиническая характеристика больных

В исследование включено 100 больных ФП (43 мужчины) в возрасте от 60 до 91 года (медиана 79 лет). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Подавляющее большинство больных, включенных в настоящий анализ, относились к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений — медиана баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались артериальная гипертензия (практически у всех пациентов) и ишемическая болезнь сердца, отмеченная у половины больных. Три четверти пациентов страдали хронической сердечной недостаточностью, у каждого третьего был сахарный диабет, а половина больных имела нарушение функции почек со снижением уровня скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

## Результаты

### 1. Частота, структура больших и клинически значимых кровотечений у больных, подвергнутых ТИАК в период госпитализации

В период госпитализации у 14 больных развились геморрагические осложнения. Клинически значимые кровотечения у 5 больных, большие — у 9, фатальных кровотечений не отмечалось (рис. 1). Структура кровотечений в период госпитализации представлена на рис. 2. В большинстве случаев (64,3%) развитие геморрагических осложнений (ГО) было связано с операционным доступом.

### 2. Факторы, связанные с развитием больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации у больных, подвергнутых ТИАК

При анализе подгруппы больных, перенесших ГО выявлено, что по возрасту данная группа не отличалась от пациентов, не имевших кровотечений (табл. 2). Среди пациентов с кровотечениями достоверно больше женщин — 85,7% против 47,7% ( $p=0,0093$ ). Частота основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний как при отдельном

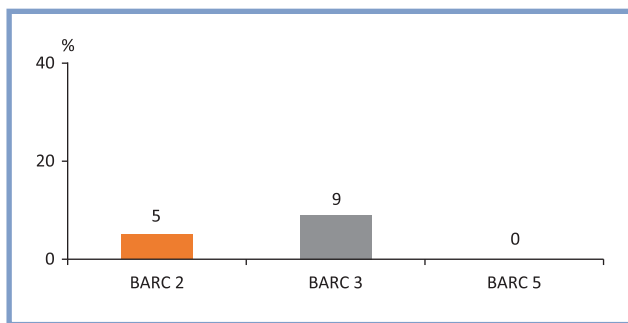


Рис. 1. Частота развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации.

BARC-2 — клинически значимые кровотечения; BARC-3 — большие кровотечения; BARC-5 — фатальные кровотечения.

Fig. 1. Incidence of major and clinically significant in-hospital bleedings. BARC-2 — clinically significant bleeding; BARC-3 — major bleeding; BARC-5 — fatal bleeding.

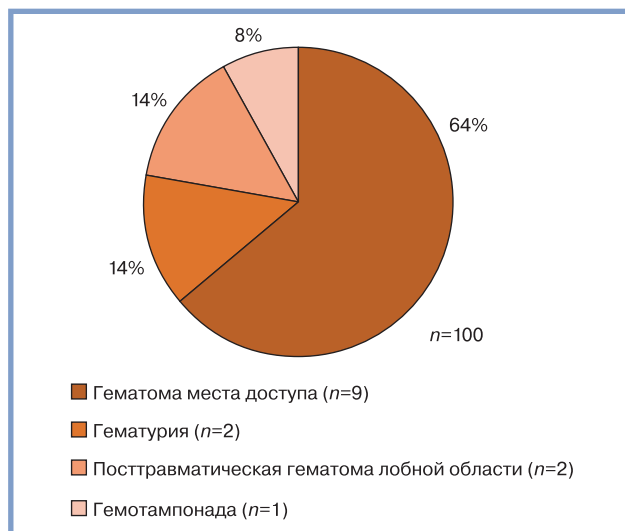


Рис. 2. Локализация больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации.

Fig. 2. Localization of major and clinically significant in-hospital bleedings

анализе, так и при оценке в виде суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, сопоставима в обеих подгруппах. Среди анализируемых параметров оценки функции почек при поступлении (креатинин крови, клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта, степень протеинурии) достоверных изменений не выявлено.

При анализе подгрупп различия в частоте назначения многокомпонентной терапии в связи с ее потребностью,

обусловленной проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), не было ( $p=0,1851$ ). У 21% больных ЧКВ выполнено в периоде до 6 мес перед операцией на аортальном клапане, у 17% больных — в течение 3 мес.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, перенесших геморрагические осложнения и переживших период госпитализации без кровотечений

Table 2. Clinical characteristics of patients who suffered hemorrhagic complications and survived in-hospital period without bleeding

Параметр	ГО BARC 2—3 в период госпитализации, n=14	Отсутствие ГО в период госпитализации, n=86	p
Возраст, лет, медиана [ИКР]	78,5 [73; 82,75]	79 [73,25; 83]	0,7634
Женский пол, n (%)	12 (85,7)	41 (47,7)	0,0093
Анамнез ИБС, n (%)	9 (64,3)	44 (51,2)	0,4019
АГ, n (%)	14 (100)	77 (89,5)	0,6851
Анамнез ЧКВ, n (%):	6 (42,9)	35 (40,7)	1,0000
в том числе ЧКВ в течение 6 мес до ТИАК	6 (42,8)	15 (17,4)	0,1475
в том числе ЧКВ менее 3 мес в анамнезе до ТИАК	6 (42,9)	11 (12,87)	0,0456
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (7,1)	13 (15,1)	0,6851
Симптомы ХСН при поступлении, n (%)	12 (85,7)	65 (75,6)	0,5124
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	4 (28,6)	15 (17,4)	0,4604
Сахарный диабет, n (%)	5 (35,7)	28 (32,5)	1,0000
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, медиана [ИКР]	6 [5,25; 6]	5 [5; 6]	0,2127
Уровень креатинина до ТИАК, медиана [ИКР]	83,25 [73,2; 96,65]	92,65 [74; 109,5]	0,2119
КлКр по формуле Кокрофта—Голта, медиана [ИКР]	51 [41,25; 73]	58 [44,25; 79,25]	0,3446
Протеинурия при поступлении, n (%)	3 (21,4)	10 (11,6)	0,3859
Гипопротеинемия (снижение уровня общего белка менее 64 г/л), n (%)	5 (35,7)	15 (17,4)	0,1475
Уровень гемоглобина при поступлении, медиана [ИКР]	12,5 [11; 13,2]	12,75 [11,33; 14]	0,1365
Признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении, n (%)	4 (28,6)	21 (24,4)	0,7450
Балл по HASBLED, медиана [ИКР]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,9127
Баллы ORBIT, медиана [ИКР]	3 [2,25; 4]	2 [1; 4]	0,1032
Баллы ATRIA, медиана [ИКР]	4 [3; 6]	4 [3; 6]	0,2216
Рутинное применение «терапии моста», n (%)	9 (64,3)	29 (33,7)	0,0388
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	6 (42,9)	20 (23,3)	0,1851
в том числе «тройная терапия» — сочетание ПОАК с двумя антиагрегантами	3 (21,4)	6 (7)	0,1107

Примечание. ГО — геморрагические осложнения; ИКР — интерквартильный разброс; ИБС — ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе); АГ — артериальная гипертония; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; КлКр — клиренс креатинина; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

**Таблица 3. Предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации**  
**Table 3. Predictors of major and clinically significant in-hospital bleedings**

Параметр	<i>p</i>	Отношение шансов	95% ДИ
Гипопротеинемия при поступлении (снижение уровня общего белка менее 64 г/л)	0,0436	5,7673	1,2050—27,6028
Женский пол	0,0104	9,2865	1,4972—57,5992
Рутинное применение «терапии моста»	0,0126	4,6570	1,1969—18,1195
ЧКВ менее 3 мес до ТИАК	0,0131	6,0215	1,3872—26,1374

Среди пациентов, перенесших кровотечения, достоверно больше подвергнутых ЧКВ менее чем за 3 мес до операции ТИАК (42,9% против 12,9%,  $p=0,0456$ ).

Анализ антитромботической терапии также показал, что процент рутинного применения «терапии моста» в 2 раза выше среди больных, перенесших большое/клинически значимое кровотечение в период госпитализации (64,3% против 33,7%,  $p=0,0388$ ).

С целью поиска предикторов развития ГО во время госпитализации у больных ФП, подвергнутых ТИАК, параметры, значения которых по данным однофакторного анализа оказались менее 0,2, были включены в процедуру множественной регрессии. По результатам многофакторного анализа предикторами развития больших/клинически значимых кровотечений (BARC 2—5) во время госпитализации оказались женский пол, гипопротеинемия при поступлении, ЧКВ менее чем за 3 мес до ТИАК и рутинное применение «терапии моста» (табл. 3).

## Обсуждение

Рост количества пациентов с ФП связан как с увеличением средней продолжительности жизни, так и с улучшением диагностики и лечения кардиологических заболеваний. Наряду с этим в настоящее время отмечается эволюция и совершенствование кардиохирургических операций, что делает актуальным оптимизацию подходов к хирургическому лечению пациентов пожилого и старческого возраста, а также больных, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Стеноз устья аорты является самым распространенным пороком у взрослых, частота развития которого увеличивается с возрастом. Больные ФП пожилого и старческого возраста относятся к категории высокого кардиохирургического риска. Современная операция ТИАК сделала возможным коррекцию этого порока сердца. В популяции пациентов, подвергнутых ТИАК, распространенность ФП высока и, по данным крупных исследований PARTNER и CoreValve, составляет от 32,9 до 46,8% [10, 11].

Больные ФП со стенозом устья аорты представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического риска. В нашем исследовании медиана балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5, что полностью согласуется с данными более крупных исследований [12—14].

Известно, что риски ишемических и геморрагических осложнений у больных ФП взаимосвязаны. По данным нашего исследования, частота развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации составила 14%. Наши результаты согласуются с данными крупных регистров, продемонстрировавших частоту кровотечений на уровне 7,0—13,5% [15—17].

В нашем исследовании наиболее частой локализацией кровотечения являлось место сосудистого доступа, что согласуется с данными других авторов [18].

Известно, что в структуре больших кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) у больных ФП составляют не меньше половины [19—21]. Однако у пациентов ФП, подвергнутых ТИАК, частота ЖКТ меньше. Так, по данным многоцентрового регистра RISPEVA, ЖКК у больных ФП, подвергнутых ТИАК, наблюдались у 4,3% [22]. В нашем исследовании в период госпитализации ЖКК не было, что, вероятнее всего, связано с небольшим объемом выборки. Вторым наиболее логичным, с нашей точки зрения, объяснением может служить проведение эзофагогастродуоденоскопии всем пациентам в рамках обязательной предоперационной подготовки, что позволяет отложить операцию и провести активное гастропротективное лечение в случае обострения эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ.

Основными предполагаемыми факторами риска развития кровотечений у больных ФП, подвергнутыми ТИАК, являются технические аспекты операции, высокая частота назначения антиагрегантной терапии, а также так называемая «хрупкость» пациентов, определяемая старческим возрастом, высокой степенью коморбидности.

Несмотря на то что по своим характеристикам клапан, используемый при ТИАК, представляет биологический протез, подходы к антитромботической терапии подверглись эволюции. Долгое время сочетание антикоагулянта и антиагреганта было фактически обязательным при проведении ТИАК больным ФП. Однако в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пороков сердца у взрослых, опубликованными в 2021 г., рекомендована монотерапия пероральными антикоагулянтами, за исключением больных с недавно выполненным ЧКВ [23]. В нашем исследовании четверть пациентов получала многокомпонентную антитромботическую терапию (в большинстве случаев сочетание антикоагулянта и одного антиагреганта) и сама по себе многокомпонентная терапия не была предиктором развития кровотечений в отличие от исследований, продемонстрировавших более частое развитие ГО при добавлении клопидогрела к антикоагулянтной терапии [14, 24—26]. Можно предположить, что многокомпонентная терапия не ассоциировалась с кровотечениями по причине широкого ее использования в нашей выборке, а также недостаточной мощности исследования.

Анализируя оправданность многокомпонентной терапии, надо сказать, что у 21% больных ЧКВ проведено в течение 6 мес до ТИАК, поэтому для них комбинированная терапия была обязательной. При сравнении этих пациентов с остальными больными различия в развитии кровотечений не обнаружено. У 17% ЧКВ проведено в течение 3 мес до ТИАК и именно у этих больных кровотечения развивались достоверно чаще (42,9% против 12,9%,  $p=0,0456$ ). Среди лиц, получавших многокомпонентную антитромботическую терапию, наибольший риск как ишемических, так и геморрагических событий, имели больные, которым

невозможно было отложить ТИАК после ЧКВ. Проведение однофакторного анализа определило срок между вмешательствами как 3 мес. Тем не менее оптимальные сроки выполнения ТИАК после ЧКВ требуют дальнейшего изучения.

По данным нашего исследования, предиктором развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации явилось рутинное применение «терапии моста». Существующий подход к периоперационной тактике у больного ФП, получающего пероральные антикоагулянты, в последние годы подвергся значительной эволюции. «Терапия моста» показана только больным крайне высокого риска тромбоза, получающим варфарин в том случае, если им предстоит операция с высоким риском кровотечений [27]. С 2018 г. в рекомендациях по практическому использованию прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) подчеркивается, что эксперты выступают против использования «терапии моста» у больных, получающих ПОАК и нуждающихся в инвазивных/хирургических вмешательствах [28]. Основанием для этого послужили данные метаанализа трех РКИ (ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF) и субанализа RE-LY, показавшие увеличение в 3 раза частоты развития крупных кровотечений при сопоставимой частоте тромбозов в течение 30 дней после вмешательства [28–30].

Рекомендованной периоперационной тактикой является временная отмена препарата не менее чем за 48 ч до операции (с возможным удлинением интервала у больных со сниженной функцией почек). Несмотря на это, в рутинной практике продолжает неоправданно назначаться «терапия моста». По данным метаанализа [31], у 30% больных, подвергнутых оперативному вмешательству, использовалась «терапия моста». В нашем исследовании она была применена у 38% пациентов.

Также в нашем исследовании женский пол являлся предиктором развития Б/КЗ ГО. Гендерные аспекты не часто становятся предметом дискуссии в отношении безопасности антикоагулянтной терапии и существующие данные несколько противоречивы. Так, метаанализ рандомизированных клинических исследований свидетельствует, что риск инсульта у женщин, получающих ПОАК, выше, а риск кровотечений меньше, чем у мужчин [32]. Тем не менее имеются и данные о более высокой частоте развития кровотечений у женщин, получающих ПОАК [33, 34].

Обсуждая безопасность терапии у больных пожилого и старческого возраста, важными аспектами становятся проявления старческой астении. В нашем исследовании

медиана возраста больных составила 79 лет, половина из них имела сниженную функцию почек, каждый 4-й — признаки анемии при поступлении в стационар. Именно с проявлениями старческой астении мы связываем обнаружение гипопротеинемии как предиктора развития кровотечений.

В 2021 г. была опубликована первая шкала риска кровотечений среди пациентов, подвергнутых ТИАК — PRE-DICT-TAVR [22]. Созданная шкала разработана на основе многоцентрового регистра RISPEVA, включившего 5185 пациентов и валидизирована на многоцентровой базе данных POL-TAVI, в который вошли 5043 пациента. Последовательно было включено более 100 параметров, из которых 6 показали себя предикторами развития ГО в период 30 дней после ТИАК: уровень гемоглобина до операции, концентрация железа крови, клиренс креатинина до операции, диаметр общей бедренной артерии, применение двойной антиагрегантной терапии и прием антикоагулянтов. Однако количество пациентов с ФП в исследовании было крайне малочисленно, что сохраняет актуальность поиска факторов для создания оптимальной шкалы стратификации риска кровотечений у такой категории больных.

#### Ограничение исследования

Наше исследование представляет собой фрагмент одностороннего ретроспективного регистра, больные которого были тщательно обследованы перед проведением операции в условиях стационара с большим опытом ведения кардиохирургических больных.

#### Выводы

1. У больных ФП, подвергнутых операции ТИАК, частота больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации составила 14%, из них больших — 9%, клинически значимых — 5%. Фатальных кровотечений во время госпитализации не было.

2. Большинство (64%) кровотечений связано с местом пункции бедренной артерии.

3. Предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации оказались применение «терапии моста», проведение ЧКВ менее чем за 3 мес до ТИАК, женский пол и гипопротеинемия при поступлении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smith CR, Leon MB, Mack MJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(23):2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
2. Gilard M, Eltchaninoff H, Jung B. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(18):1705–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114705>
3. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(11):1080–1090. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.014>
4. Himbert D, Pontnau F, Messika-Zeitoun D. Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves. *American Journal of Cardiology*. 2012; 110(6):877–883. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.064>
5. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(18):1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
6. Stachon P, Kaier K, Zirlik A. Risk-adjusted comparison of in-hospital outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(07):e011504. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011504>

7. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP. Randomized Controlled Trial. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
8. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gogue P. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1705-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114705>
9. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
10. Kodali SK, Williams MR, Smith CR. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1686-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200384>
11. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, Reardon MJ, Kleiman NS, Heiman-sohn D, Hermiller J Jr, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Deeb GM, Huang J, Oh J, Byrne T, Caskey M, Popma JJ. 2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(12):1327-1334. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.042>
12. Kawashima H, Watanabe Y, Hioki H, Kozuma K, Kataoka A, Nakashima M, Nagura F, Nara Y, Yashima F, Tada N, Naganuma T, Yamawaki M, Yamanaoka F, Shirai S, Mizutani K, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Yamamoto M, Hayashida K. OCEAN-TAVI Investigator. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation After TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(22):2587-2597. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.013>
13. Hohmann C, Ludwig M, Walker J, Wienemann H, Baldus S, Pfister R. Real-World Anticoagulatory Treatment After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Retrospective, Observational Study on 4,800 Patients. *Cardiovascular Medicine*. 2021;8:780762. <https://doi.org/10.3389/fevm.2021.780762>
14. Zembala-John J, Wilczek K, Tobota Z, Chodór P, Cieśla D, Jaźwiec T, Banasiak W, Stepińska J, Kalarus Z, Opolski G, Zembala M. POL-TAVI — Polish Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation — simple tool, great value, rationale and design. *Kardiochirurgia Torakochirurgia Polska*. 2016;13(4):309-315. <https://doi.org/10.5114/kitp.2016.64870>
15. Herold J, Herold-Vlanti V, Sherif M, Luani B, Breyer C, Bonaventura K, Braun-Dullaeus R. Analysis of cardiovascular mortality, bleeding, vascular and cerebrovascular events in patients with atrial fibrillation vs. sinus rhythm undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVR). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):298. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0736-6>
16. Collet JP, Berti S, Cequier A, Van Belle E, Lefevre T, LePrince P, Neumann FJ, Vicaut E, Montalescot G. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *American Heart Journal*. 2018;200:44-50. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.008>
17. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehrran R, López-Otero D, Nombela-Franco L, Moreno R, Nordbeck P, Thiele H, Lang I, Zamorano JL, Shawl F, Yamamoto M, Watanabe Y, Hayashida K, Hambrecht R, Meincke F, Vranckx P, Jin J, Boersma E, Rodés-Cabau J, Ohlmann P, Capranzano P, Kim HS, Pilgrim T, Anderson R, Baber U, Duggal A, Laeis P, Lanz H, Chen C, Valgimigli M, Veltkamp R, Saito S, Dangas GD. ENVISAGE-TAVI AF Investigators. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(23):2150-2160. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111016>
18. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Toušek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin DRPP, Swaans MJ, Rensing BJWM, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1696-1707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915152>
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Calif RM. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
20. Miller CS, Dorreen A, Martel MH. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(11):1674-1683. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.031>
21. Abraham NS, Singh S, Alexander GC. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *The British Medical Journal*. 2015;350:1857. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1857>
22. Navarese EP, Zhang Z, Kubica J, Andreotti F, Farinaccio A, Bartorelli AL. Development and Validation of a Practical Model to Identify Patients at Risk of Bleeding After TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(11):1196-1206. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.024>
23. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2022;43(7):561-632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
24. Herold J, Herold-Vlanti V, Sherif M, Luani B, Breyer C, Bonaventura K, Braun-Dullaeus R. Analysis of cardiovascular mortality, bleeding, vascular and cerebrovascular events in patients with atrial fibrillation vs. sinus rhythm undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVR). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):298. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0736-6>
25. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Toušek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin DRPP, Swaans MJ, Rensing BJWM, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1696-1707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915152>
26. Windecker S, Tijssen J, Giustino G, Guimarães AH, Mehrran R, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Baber U, van Es GA, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, Thomitzek K, Hemmrich M, Dangas GD. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *American Heart Journal*. 2017;184:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.017>
27. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
28. Nazha B, Pandya B, Cohen J, Zhang M, Lopes RD, Garcia DA, Sherwood MW, Spyropoulos AC. Peri-procedural Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(14):1402-1411. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457>
29. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, Noack H, Oldgren J, Reilly P, Spyropoulos AC, Wallentin L, Connolly SJ. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113(3):625-632. <https://doi.org/10.1160/TH14-04-0305>
30. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebert F, Köhler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1888-1896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs557>
31. Siddiqui MU, Pasha AK, Rauf I, Lee JZ, Siddiqui MD, Yaacoub Y, Movahed MR. Efficacy and Safety of Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Elective Surgical Procedures: A Meta-analysis. *Clinical Medicine and Research*. 2021;19(1):19-25. <https://doi.org/10.3121/cmr.2020.1546>



32. Ferroni E, Denas G, Gennaro N, Fedeli U, Pengo V. Gender Related Differences in Gastrointestinal Bleeding With Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2022;27(3):10742484211054609. <https://doi.org/10.1177/10742484211054609>
33. Raccach BH, Perlman A., Zwas DR, Hochberg-Klein S, Masarwa R, Muszkat M, Matok I. Gender Differences in Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Systematic Review and Network Meta-analysis Ann Pharmacother*. 2018;52(11):1135-1142. <https://doi.org/10.1177/1060028018771264>
34. Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, Carrier M, Coyle K, Bai A, Moulton K, Clifford T, Wells G. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004301. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004301>

Поступила 08.02.2022

Received 08.02.2022

Принята к печати 18.03.2022

Accepted 18.03.2022

## Влияние имплантации окклюдера ушка левого предсердия на характер клинического течения фибрилляции предсердий: проспективное когортное исследование

© Д.В. ПЕВЗНЕР, И.А. МЕРКУЛОВА, А.Л. КОМАРОВ, Г.К. АРУТЮНЯН, А.М. УШАНОВА, О.О. ШАХМАТОВА, Е.В. МЕРКУЛОВ, И.Е. ЧАЗОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Введение.** Эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия (УЛП) продемонстрировала свою эффективность и безопасность в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако в литературе практически отсутствуют данные о влиянии эндоваскулярной изоляции на течение ФП в отдаленном периоде.

**Материал и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включено 102 пациента старше 40 лет с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, которым выполнялась эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП или проводилась только антикоагулянтная терапия. Оценивалось влияние имплантации окклюдера УЛП на частоту прогрессирования ФП в постоянную или длительно персистирующую форму — прогрессирование ФП — в течение 3 лет наблюдения.

**Результаты.** В общей когорте пациентов имплантация окклюдера УЛП не продемонстрировала статистически значимого влияния на течение ФП в отдаленном периоде ни в однофакторном (CHR 1,22 [95% ДИ 0,51—2,91];  $p=0,657$ ), ни в многофакторном анализе. При субанализе для выявления предикторов прогрессирования ФП у пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП имплантация окклюдера УЛП достоверно повышала риск прогрессирования ФП в отдаленном периоде в многофакторном анализе (17,27 [95% ДИ 1,51—198,1];  $p=0,022$ ). Ввиду малого размера групп в субанализе данные выводы нуждаются в уточнении в рамках более крупных рандомизированных клинических исследований.

**Заключение.** Эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП не является независимым фактором риска прогрессирования ФП среди пациентов с персистирующей формой ФП, высокой исходной частотой пароксизмов. В когорте пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП имплантация окклюдера УЛП оказалась независимым предиктором прогрессирования формы ФП в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, окклюдер ушка левого предсердия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

### Информация об авторах:

Певзнер Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>

Меркулова И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7461-3422>

Комаров А.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>

Арутюнян Г.К. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>

Ушанова А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4327-5525>

Шахматова О.О. — <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>

Меркулов Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Чазова И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

**Автор, ответственный за переписку:** Меркулова И.А. — e-mail: [merkulova.irina579@list.ru](mailto:merkulova.irina579@list.ru)

### Как цитировать:

Певзнер Д.В., Меркулова И.А., Комаров А.Л., Арутюнян Г.К., Ушанова А.М., Шахматова О.О., Меркулов Е.В., Чазова И.Е. Влияние имплантации окклюдера ушка левого предсердия на характер клинического течения фибрилляции предсердий: проспективное когортное исследование. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):73–80. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702173>

## The impact of left atrial appendage occlusion on the rhythm control in atrial fibrillation: a prospective cohort study

© D.V. PEVZNER, I.A. MERKULOVA, A.L. KOMAROV, G.K. ARUTYUNYAN, A.M. USHANOVA, O.O. SHAKHMATOVA, E.V. MERKULOV, I.E. CHAZOVA

National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

## Abstract

**Objective.** To assess the effect of left atrial appendage occlusion on clinical course of atrial fibrillation in long-term period.

**Material and methods.** A prospective observational study included 102 patients over 40 years old with paroxysmal or persistent atrial fibrillation who underwent left atrial appendage occlusion (LAAO) or received standard treatment only. We analyzed the impact of LAAO on the incidence of AF progression into a permanent or long-term persistent form throughout 3-year follow-up period.

**Results.** Neither univariate (CHR 1.22 [95% CI 0.51—2.91]; 0.657) nor multivariate analysis revealed significant effect of LAAO on the course of AF in long-term period on general cohort of patients. According to multivariate sub-analysis of patients with paroxysmal AF, LAAO significantly increased the risk of AF progression in long-term period (17.27 [95% CI 1.51—198.1];  $p=0.022$ ). These trends need to be refined in larger RCTs due to small sample size in sub-analysis.

**Conclusion.** LAAO is not an independent risk factor of AF progression among patients with persistent AF and high baseline rate of paroxysms. In patients with baseline paroxysmal AF, LAAO was an independent predictor of AF progression in long-term period.

**Keywords:** atrial fibrillation, left atrial appendage occlusion, paroxysmal atrial fibrillation.

## Information about the authors:

Pevzner D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>

Merkulova I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7461-3422>

Komarov A.L. — <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>

Arutyunyan G.K. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>

Ushanova A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4327-5525>

Shakhmatova O.O. — <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>

Merkulov E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Chazova I.E. — <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

**Corresponding author:** Merkulova I.A. — e-mail: merkulova.irina579@list.ru

## To cite this article:

Pevzner DV, Merkulova IA, Komarov AL, Arutyunyan GK, Ushanova AM, Shakhmatova OO, Merkulov EV, Chazova IE. The impact of left atrial appendage occlusion on the rhythm control in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):73–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702173>

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом нарушения ритма сердца, вероятность ее развития увеличивается с возрастом [1]. ФП известна как независимый фактор риска инсульта, сердечной недостаточности и преждевременной смерти [2].

Размер левого предсердия (ЛП) и его форма играют важную роль в возникновении и поддержании ФП. Механическое растяжение стенок ЛП, которое может возникнуть вследствие систолической или диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), в том числе и на фоне пароксизмов ФП, становится пусковым механизмом для структурных изменений в предсердии [3]. Это приводит к электрической гетерогенности миокарда, способствуя инициации и поддержанию аритмии [4]. Высокое давление наполнения ЛП увеличивает его объем, что поддерживает ФП за счет большего растяжения миокарда предсердий и стимуляции электрической активности легочных вен.

Ключевым патогенетическим фактором процесса ремоделирования стенок предсердий является фиброз. Имеются данные, подтверждающие корреляцию степени фиброза ЛП и риск возникновения и поддержания ФП. Так, в исследовании DECAAF (Delayed-Enhancement MRI Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation) продемонстрирована взаимосвязь степени выраженности фиброза ЛП и пароксизмов ФП. У пациентов с ФП, подвергающихся катетерной абляции, фиброз тканей предсердий, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии, был независимо связан с вероятностью рецидивирующих пароксизмов аритмии [5].

Особое значение в патогенезе ФП имеют легочные вены, вокруг которых расположено большое количество очагов автоматизма, образующих контуры *micro re-entry* в миокарде ЛП. Однако, по данным некоторых исследований, обнаружено, что ушко левого предсердия (УЛП) также активно участвует в возникновении и поддержании ФП [6–8]. В одном из таких исследований показано, что иногда УЛП становится единственным источником, индуцирующим возникновение ФП [6].

У пациентов с ФП и высоким риском кровотечения и/или противопоказаниями к приему антикоагулянтов эндоваскулярная окклюзия УЛП может быть рассмотрена как альтернативный способ профилактики тромбоэмболических осложнений. Однако влияние эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП на ремоделирование ЛП и дальнейшее течение ФП в настоящее время неизвестно. Имеются лишь единичные наблюдения, анализирующие влияния эндоваскулярной изоляции УЛП на контроль ритма у пациентов с ФП [9].

В связи с этим проведено проспективное наблюдательное исследование, целью которого стала оценка влияния гемодинамической эндоваскулярной изоляции УЛП с использованием окклюдеров Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в модификации Amulet на течение ФП в отдаленном периоде.

## Материал и методы

Скринингу для включения в группу вмешательства подверглись пациенты ( $n=120$ ), которым эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП проводилась в ФГБУ

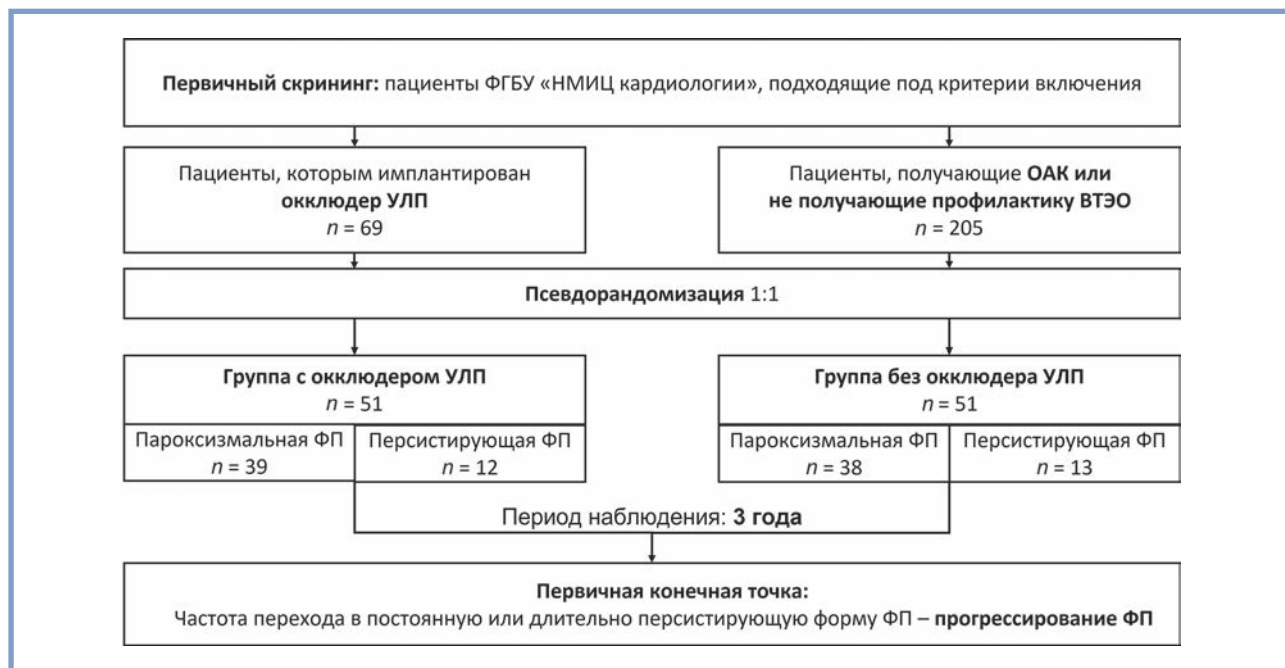


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. УЛП — ушко левого предсердия; ОАК — оральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

Fig. 1. Study design.

«НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2011 по 2017 г. В данное исследование вошли пациенты, у которых регистрировалась пароксизмальная или персистирующая форма ФП ( $n=69$ ).

В группу контроля были включены пациенты, проходившие амбулаторное или стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, у которых на момент исследования регистрировалась пароксизмальная или персистирующая форма ФП ( $n=205$ ), а также лица, получающие стандартную профилактику инсульта с помощью только оральных антикоагулянтов или без профилактики тромбоэмболических осложнений вследствие противопоказаний/отказа пациента.

**Критериями не включения** в исследование были: впервые выявленная ФП; постоянная или длительно персистирующая форма ФП; наличие механических протезов клапанов сердца, митрального стеноза выраженной или умеренной степени; для подгруппы имплантации окклюдерирующего УЛП устройства: проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, тромбоз УЛП.

С целью обеспечения сопоставимости групп по исходным характеристикам выполнена псевдорандомизация 1:1. В качестве конфаундеров учитывались форма ФП, исходная частота симптомов пароксизмов ФП и их максимальная длительность, а также индекс коморбидности Чарлсона. Выбранное значение допуска соответствия составило 0,1. В результате были получены равные по размеру ( $n=51$ ) и сопоставимые по основным базовым характеристикам группы.

Все пациенты проходили стандартное обследование, включающее сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, трансторакальную эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, а в группе вмешательства также дополнительную визуализацию с целью подбора имплантируемого устройства — чреспищеводную эхокардио-

графию (ЧПЭхоКГ) ± мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием. Риски и прогноз пациентов дополнительно оценивали с использованием шкал CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, индекса коморбидности Чарлсона. Сбор данных о частоте и максимальной длительности пароксизмов происходил также анамнестически и только для пациентов с пароксизмальной формой ФП. Перерасчет частоты пароксизмов на год наблюдения происходил из допущения о равномерности частоты пароксизмов.

В группе вмешательства использовались окклюдерирующие устройства двух типов — Watchman (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) ( $n=43$ ), Amplatzer Amulet (St Jude Medical, Plymouth, MA, USA) ( $n=8$ ).

Период наблюдения пациентов в исследовании составил 3 года. В качестве первичной конечной точки был принят переход формы ФП в постоянную или длительно персистирующую — прогрессирование ФП.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ проведен стандартными методами с применением статистической программы IBM SPSS Statistics, версия 28. Оценка нормальности распределения количественных показателей в группах проводилась методом Шапиро—Уилка. Сравнение непараметрических данных в двух группах осуществлялось по критерию Манна—Уитни. Анализ номинальных данных выполнен при помощи критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера. Частота достижения конечных точек регистрировалась на кривых Каплана—Мейера с расчетом статистической значимости полученных различий методом лог-ранг критерия Манталя—Кокса. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков методом регрессии Кокса. Пороги отрезных значений для перевода количественных факторов в номинальные при включении в регрессию определялись методом ROC-анализа.

## Результаты

В исследование было включено 102 пациента, псевдорандомизированных на группы имплантации окклюдера УЛП ( $n=51$ ) и стандартной терапии с применением оральных антикоагулянтов (ОАК) ( $n=51$ ). Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах представлены в табл. 1.

В группе имплантации окклюдера УЛП в 58,8% (30/51) случаев оперативное вмешательство проводилось в связи

с наличием противопоказаний к постоянному приему антикоагулянтов. Остальным пациентам (41,2%; 21/51) имплантация окклюдера осуществлялась в связи с невозможностью (обусловленной финансовой составляющей, снижением когнитивного статуса с плохой приверженностью к терапии и пр.) или категорическим отказом от приема антикоагулянтов.

Технический успех с достижением оптимального положения окклюдера в УЛП в группе вмешательства составил 98,0%. Частота значимых (>5 мм) эндоликов между диском

Таблица 1. Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах

Table 1. Baseline characteristics of patients in both groups

Характеристика	Группа контроля, $n=51$	Группа окклюдера, $n=51$	$p$	Все пациенты когорты, $n=102$
Возраст, лет	69 (IQR: 64–77)	68 (IQR: 60–75)	0,638	67 (IQR: 61–74)
Мужской пол, % ( $n$ )	52,9 (27/51)	54,9 (28/51)	0,843	53,9 (55/102)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2 (IQR: 28,4–33,2)	29,4 (IQR: 26,1–32,7)	0,130	29,7 (IQR: 27,8–32,8)
Форма ФП, % ( $n$ ):			0,818	
пароксизмальная	74,5 (38/51)	76,5 (39/51)	—	75,5 (77/102)
персистирующая	25,5 (13/51)	23,5 (12/51)	—	24,5 (25/102)
Частота пароксизмов*, $n$ в год	8 (IQR: 3–42)	10 (IQR: 12–52)	0,091	9 (IQR: 5–45)
Частота симптомных пароксизмов ФП в год, % ( $n$ ):			0,578	
редкие пароксизмы ( $\leq 1$ эпизод в мес)	57,9 (22/38)	48,7 (19/39)	—	53,2 (41/77)
средняя частота пароксизмов (>1 эпизода в мес, но <1 эпизода в нед)	23,7 (9/38)	23,1 (9/39)	—	23,4 (18/77)
частые пароксизмы ФП ( $\geq 1$ эпизода в нед)	18,4 (7/38)	28,2 (11/39)	—	23,4 (18/77)
Максимальная длительность симптомных пароксизмов*, ч	10 (IQR: 4–24)	10 (IQR: 5–24)	0,818	10 (IQR: 5–24)
Объем ЛП, мл	76 (IQR: 61–95)	86 (IQR: 64–98)	0,382	78,5 (IQR: 63,75–97,0)
Диаметр устья УЛП, мм	23 (IQR: 20,5–26)	22 (IQR: 21–24)	0,655	22 (IQR: 21–24)
ФВ ЛЖ, %	60 (IQR: 55–65)	60 (IQR: 60–65)	0,515	60 (IQR: 56–60)
СДЛА, мм рт.ст.	30 (IQR: 25–34,5)	30 (IQR: 27–37,25)	0,400	30 (IQR: 26–36)
Курение, % ( $n$ )	11,8 (6/51)	17,6 (9/51)	0,577	14,7 (15/102)
АГ, % ( $n$ )	64,7 (33/51)	68,6 (35/51)	0,674	66,7 (68/102)
СД, % ( $n$ )	31,4 (16/51)	19,6 (10/51)	0,173	25,5 (26/102)
ИБС, % ( $n$ )	31,4 (16/51)	25,5 (13/51)	0,510	28,4 (29/102)
ИМ, % ( $n$ )	17,6 (9/51)	31,4 (16/51)	0,107	24,5 (25/102)
КШ, % ( $n$ )	3,9 (2/51)	9,8 (5/51)	0,436	6,9 (7/102)
Некомпенсированные заболевания щитовидной железы, % ( $n$ )	23,5 (12/51)	21,6% (11/51)	0,813	22,5 (23/102)
Прием левотироксина, % ( $n$ )	7,8 (4/51)	15,7% (8/51)	0,357	11,8 (12/102)
ХСН, % ( $n$ )	33,3 (17/51)	49,0% (25/51)	0,108	41,2 (42/102)
ХБП (С3а и выше), % ( $n$ )	29,4 (15/51)	17,6% (9/51)	0,161	23,5 (24/102)
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	6 (IQR: 4–8)	5 (IQR: 4–6)	0,101	6 (IQR: 4–7)
Шкала CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл	4 (IQR: 3–5)	4 (IQR: 3–5)	0,847	4 (IQR: 3–5)
Шкала HAS-BLED, балл	2 (IQR: 1–3)	2 (IQR: 2–3)	0,101	2 (IQR: 2–3)
Препараты при выписке, % ( $n$ ):				
иАПФ	52,9 (27/51)	56,9 (29/51)	0,691	54,9 (56/102)
Бета-блокаторы	58,8 (30/51)	72,5 (37/51)	0,145	65,7 (67/102)
Статины	70,6 (36/51)	76,5 (39/51)	0,501	73,5 (75/102)
ААТ	52,9 (27/51)	60,8 (31/51)	0,424	56,9 (58/102)
пропафенон	5,9 (3/51)	19,6 (10/51)	0,072	12,7 (13/102)
лапаконитина гидробромид	21,6 (11/51)	11,8 (6/51)	0,288	16,7(17/102)
соталол	29,4 (15/51)	27,5 (14/51)	0,826	28,4 (29/102)
амиодарон	11,8 (6/51)	13,7 (7/51)	>0,999	12,7 (13/102)

Примечание. IQR (interquartile range) — интерквартильный размах; ИМТ — индекс массы тела; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; УЛП — ушко левого предсердия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КШ — коронарное шунтирование; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ААТ — антиаритмическая терапия. \* — параметры только для пароксизмальной формы ФП.

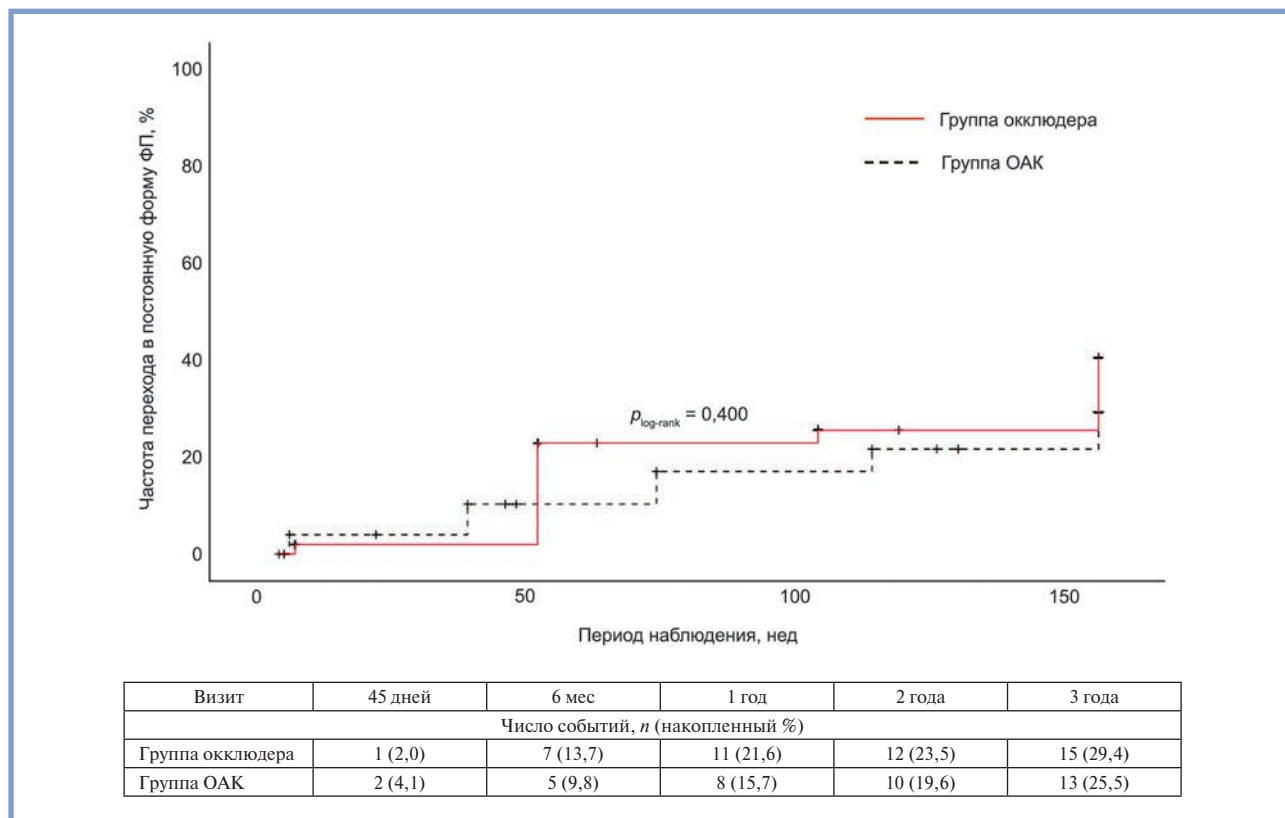


Рис. 2. Частота перехода формы фибрилляции предсердий в постоянную или длительно персистирующую форму у пациентов в обеих группах в общей когорте.

Fig. 2. Incidence of atrial fibrillation progression in overall cohort of patients.

Таблица 2. Характеристика предикторов регрессионной модели риска перехода в постоянную форму фибрилляции предсердий в общей когорте пациентов

Table 2. Cox regression model of predictors of atrial fibrillation progression in overall cohort of patients

Фактор риска	Изменение риска события при наличии номинального фактора					
	CHR	95% CI	p	AHR	95% CI	p
Имплантация окклюдера УЛП, %	1,22	0,51–2,91	0,657	Параметр не вошел в итоговую модель		
Возраст старше 66 лет, %	4,42	1,68–11,65	0,003	3,41	1,25–9,35	0,011
Персистирующая ФП, %	19,66	8,10–47,70	<0,001	23,98	8,98–64,05	<0,001
ИМ в анамнезе, %	2,19	0,84–5,70	0,125	3,26	1,31–8,17	0,017

Примечание. CHR — crude hazard ratio — грубое отношение рисков; AHR — adjusted hazard ratio — скорректированное отношение рисков; CI — credible interval — доверительный интервал. Тестируемые параметры (методом исключения Вальда): исходная форма ФП, сахарный диабет, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование в анамнезе, прием иАПФ, прием БРА, прием бета-блокаторов, прием антиаритмических препаратов, возраст старше 66 лет, HAS-BLED  $\geq 3$  баллов, СДЛА  $\geq 30$  мм рт.ст., имплантация окклюдера УЛП (принудительно включен в модель)

устройства и устьем УЛП при контрольной ЧПЭхоКГ на 45-е сутки от момента вмешательства составила 0%.

#### Анализ влияния имплантации окклюдера УЛП на прогрессирование ФП в общей когорте пациентов

Конечная точка перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП за 3 года наблюдения достигнута у 29,4% (15/51) пациентов в группе окклюдера и у 25,5% (13/51) — в группе стандартной терапии. При построении кривых Каплана—Мейера (рис. 2) статистическая значимость полученных различий не достигнута ( $p_{\log\text{-rank}}=0,400$ ).

С целью оценки влияния исходных клинико-анамнестических факторов на частоту перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП был проведен дополнительный статистический анализ. Факторы, значи-

мость влияния которых составила  $p < 0,2$  (исходная форма ФП, сахарный диабет, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование в анамнезе, прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), прием блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), прием бета-блокаторов, прием антиаритмических препаратов, возраст старше 66 лет, HAS-BLED  $\geq 3$  баллов, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)  $\geq 30$  мм рт.ст.), а также принудительно включенный фактор имплантации окклюдера УЛП, были протестированы в моделях пропорциональных рисков путем регрессии Кокса методом исключения Вальда.

Характеристики отношения рисков для каждого отобранного значимого предиктора в составе итоговой модели представлены в табл. 2. Итоговая модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

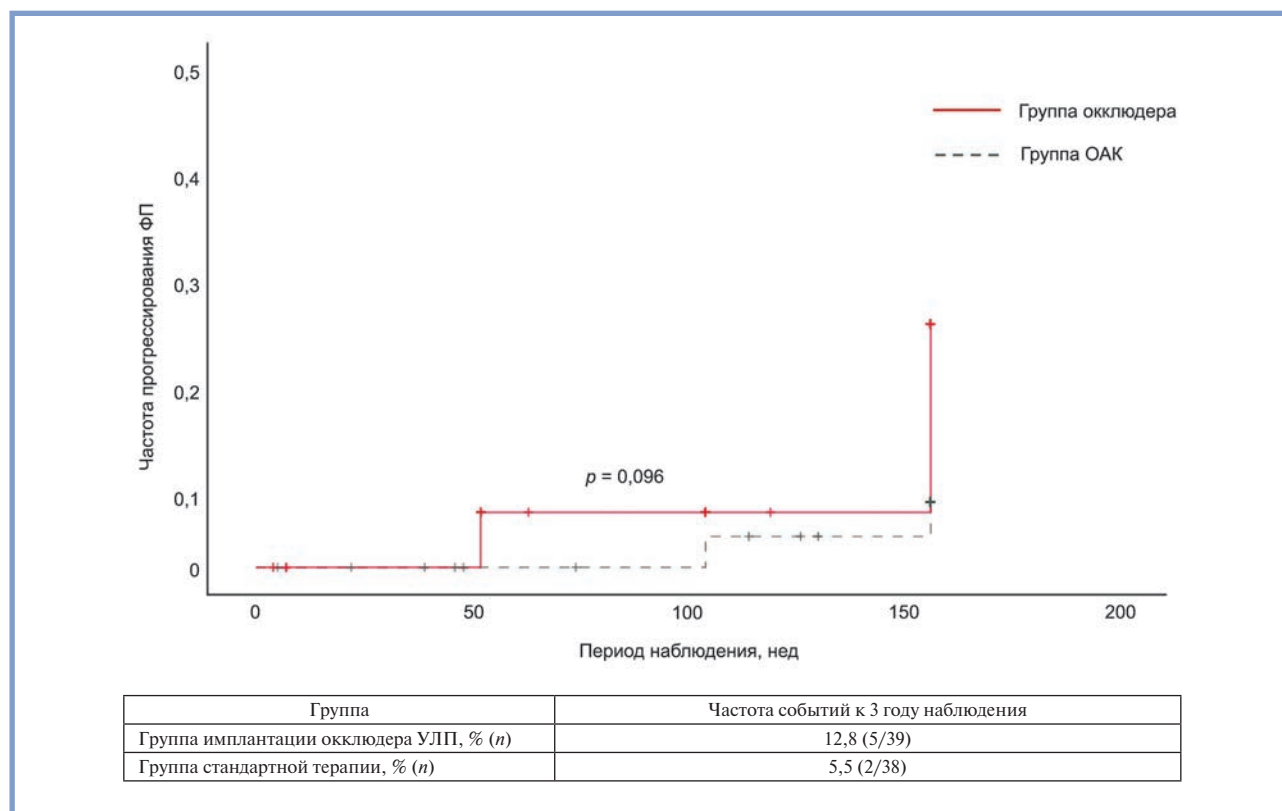


Рис. 3. Частота перехода формы фибрилляции предсердий в постоянную или длительно персистирующую у пациентов с исходно пароксизмальной формой.

Fig. 3. Incidence of atrial fibrillation progression in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

В итоговой модели, определяющей значимые предикторы прогрессирования ФП в общей когорте пациентов, факт имплантации окклюдера УЛП не имел статистически значимого влияния на данный исход ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе. Исходя из коэффициентов регрессии, наличие у пациента исходно персистирующей формы ФП, более пожилой возраст (старше 66 лет), а также инфаркт миокарда в анамнезе явились статистически значимыми предикторами, повышающими риск прогрессирования ФП.

В полученной модели пропорциональных рисков исходно персистирующая форма ФП среди всех предикторов имела наибольшую значимость (adjusted HR 23,98 [95% ДИ 8,98—64,05];  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с исходно персистирующей формой ФП к 3 году наблюдения постоянная или длительно персистирующая форма ФП отмечалась у 84,0% пациентов, а среди пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП — только у 9,1% ( $p < 0,001$ ).

#### Анализ влияния имплантации окклюдера УЛП на прогрессирование ФП у пациентов с исходно пароксизмальной ФП

В связи с выявленной тенденцией мы решили также определить, как имплантация окклюдера УЛП влияет на вероятность перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП у пациентов с исходно пароксизмальной ФП.

В данном субанализе между группой имплантации окклюдера УЛП ( $n=39$ ) и группой стандартной терапии ( $n=38$ ) имелись отличия по некоторым исходным

клинико-анамнестическим характеристикам: возрасту (Ме 65 против 68,5 лет;  $p=0,024$ ), частоте назначения бета-блокаторов (30,8% против 63,2%;  $p=0,004$ ) и спиронолактона (89,7% против 65,8%;  $p=0,014$ ) при выписке.

Частота прогрессирования ФП к 3 году наблюдения в группе окклюдера УЛП в данной когорте составила 12,8% (5/39), а в группе стандартной терапии — 5,3 (2/38). При построении кривых Каплан—Мейера (рис. 3) данные различия оказались статистически незначимыми, тем не менее обращала на себя внимание тенденция к большей частоте данного исхода в группе вмешательства ( $p_{\log\text{-rank}}=0,096$ ).

Для выявления предикторов прогрессирования ФП в данной когорте мы также выполнили многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Для включения в модель тестировались описанные выше факторы, по которым группы имели исходные отличия, а также факторы, значимость которых в однофакторном анализе составила  $p \leq 0,2$ . К таким факторам относились: имплантация окклюдера УЛП (crude HR 3,63 [95% ДИ 0,69—19,03];  $p=0,127$ ), ожирение, исходная частота пароксизмов ФП, коронарное шунтирование в анамнезе, объем ЛП, СДЛЖ  $> 30$  мм рт.ст., не применение иАПФ после выписки.

Характеристики отношения рисков для каждого отобранного значимого предиктора в составе итоговой модели представлены в табл. 3. Итоговая модель также была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, по полученным нами данным субанализа имплантация окклюдера УЛП оказалась независимым предиктором (adjusted HR 17,27 [95% ДИ 1,51—198,1]; 0,22) прогрессирования ФП в постоянную или длительно

**Таблица 3.** Характеристика предикторов регрессионной модели риска перехода в постоянную форму фибрилляции предсердий среди пациентов с пароксизмальной формой

**Table 3.** Cox regression model of predictors of atrial fibrillation progression in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Фактор риска	Изменение риска события при наличии номинального фактора/увеличении количественного фактора на 1 единицу измерения					
	CHR	95% CI	p	AHR	95% CI	p
Имплантация окклюдера УЛП, %	3,63	0,69—19,03	0,127	17,27	1,51—198,1	0,022
Исходная частота симптомных пароксизмов ФП, случаев в год	1,01	1,003—1,02	0,004	1,03	1,01—1,05	0,001
КШ в анамнезе, %	7,42	1,42—38,71	0,017	34,51	2,04—585,05	0,014
Не применение иАПФ после выписки, %	4,03	0,78—20,77	0,096	33,88	1,71—672,15	0,021

*Примечание.* CHR (crude hazard ratio) — грубое отношение рисков; AHR (adjusted hazard ratio) — скорректированное отношение рисков; CI (credible interval) — доверительный интервал; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; КШ — коронарное шунтирование. *Тестируемые параметры (методом включения Вальда):* 1) исходные отличия между группами пациентов с окклюдером и на АК: возраст, прием бета-блокаторов и спиронолактона после выписки. 2) параметры, по которым в однофакторном анализе методом регрессии Кокса влияния на частоту прогрессирования ФП  $p < 0,2$ : имплантация окклюдера УЛП, ожирение, исходная частота пароксизмов ФП, КШ в анамнезе, объем ЛП, СДЛА  $> 30$  мм рт.ст., не применение иАПФ после выписки.

персистирующую форму для пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП. Также значимым фактором являлась исходная частота симптомных пароксизмов ФП (adjusted HR 1,03 [95% ДИ 1,01—1,05]; 0,001), поэтому исходное бремя фибрилляции предсердий, по-видимому, играет значимую роль и у пациентов с исходно пароксизмальной ФП. Кроме того, наличие в анамнезе коронарного шунтирования и неназначение после выписки иАПФ также оказалось предикторами повышенного риска прогрессирования ФП, что согласуется с известной ролью кардиального фиброза в патогенезе данного процесса.

Однако ввиду небольшого размера выборки и небольшого числа произошедших событий обращают внимание большие доверительные интервалы для предикторов в полученной модели. Таким образом, для более точного анализа влияния имплантации окклюдера УЛП на течение ФП у пациентов с исходно пароксизмальной ФП необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов.

## Обсуждение

Гипотеза о влиянии УЛП на течение ФП вне зависимости от его изоляции была представлена и проанализирована в ряде клинических исследований. Di Vase и соавт. в исследовании, в которое было включено 987 пациентов, продемонстрировали, что УЛП участвует в возникновении и поддержании ФП и в 8,7% случаев становилось единственным источником аритмии. 27% рецидивов при этом были связаны с УЛП. На основании полученных результатов предложена радиочастотная изоляция УЛП для повышения эффективности процедуры радиочастотной абляции (РЧА) ФП. Кроме того, если УЛП не было электрически изолировано, рецидивы предсердных тахикардий/ФП в послеоперационном периоде составили 74% по сравнению с 15% при успешной электрической изоляции УЛП ( $p < 0,001$ ) [6]. Однако перечисленные исследования не носили рандомизированный характер, также группы пациентов являлись относительно небольшими.

В 2021 г. были опубликованы данные другого исследования, в которое было включено 92 пациента (71±9 лет, 41% мужчин, 84% с персистирующей формой ФП), которым выполнено 104 процедуры РЧА устьев легочных вен.

Через 6—8 нед после РЧА всем пациентам проводилась гемодинамическая эндоваскулярная изоляция УЛП. Через 12 мес у 76% не отмечалось возврата ФП без приема антиаритмических препаратов. Эта частота достоверно выше по сравнению с пациентами, которым рутинно выполняется только операция РЧА устьев легочных вен, что может свидетельствовать о положительном влиянии эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП на течение ФП [9].

Однако в другом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) продемонстрирована безопасность окклюзии УЛП устройством Watchman одномоментно с аблацией устьев легочных вен, проведение которой не повлияло на течение ФП за год наблюдения ( $p=0,34$ ). Также отмечено, что комбинированная процедура чаще приводила к развитию ранней постоперационной ФП ( $p=0,004$ ) [10].

Таким образом, имеющиеся к настоящему моменту данные по этому вопросу представляются противоречивыми и немногочисленными, а изолированное влияние имплантации окклюдера УЛП Watchman и Amplatzer Amulet на течение ФП ранее прицельно не изучалось.

В нашем исследовании имплантация окклюдера УЛП не повлияла на вероятность прогрессирования ФП в смешанной когорте пациентов, где самый значимый фактор — исходно персистирующая форма ФП — нивелировал возможное действие остальных факторов. Однако среди пациентов с только пароксизмальной формой ФП значимость имплантации окклюдера в многофакторном анализе оказалась статистически значимой.

Среди пациентов с исходно высокой частотой пароксизмов ФП, ее персистирующей формой, скомпрометированной функцией миокарда (после инфаркта миокарда, коронарного шунтирования) имплантация окклюдера УЛП может дополнительно способствовать прогрессированию ФП. С точки зрения патогенеза, наблюдаемый эффект окклюдера УЛП можно объяснить дополнительным фиброзированием ЛП.

Вероятно, выявленная тенденция может иметь практическую значимость для клинических решений как о необходимости имплантации окклюдера УЛП, так и при дальнейшем наблюдении и ведении пациента при решении провести данное оперативное вмешательство.

Данное исследование представляет абсолютную научную новизну по вопросу целенаправленного изучения



влияния эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП на течение ФП в отдаленном периоде. Тем не менее ограничения, связанные с размером сравниваемых групп, а также отсутствием истинной рандомизации, следует иметь в виду при его интерпретации.

Результаты проведенного нами проспективного наблюдательного исследования не снижают роль эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП в профилактике тромбоэмболических осложнений у такой трудной категории пациентов, которые имеют противопоказания к приему антикоагулянтов и высокие геморагические риски. Однако при подтверждении наблюдаемых тенденций в хорошо спланированном крупном РКИ, возможно, следует учитывать этот фактор при принятии клинических решений.

## Заключение

Эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП не является независимым фактором риска прогрессирования ФП среди пациентов с высоким бременем ФП — персистирующей формой, высокой исходной частотой пароксизмов. Среди пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП имплантация окклюдера УЛП стала независимым предиктором прогрессирования формы ФП в отдаленном периоде. Требуется дополнительные РКИ для подтверждения полученных данных, важных для принятия клинических решений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27(8):949-953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
3. Kamkin AK, Lozinsky I. The Role of Mechanosensitive Fibroblasts in the Heart: Evidence from Acutely Isolated Single Cells, Cultured Cells and from Intracellular Microelectrode Recordings on Multicellular Preparations from Healthy and Diseased Cardiac Tissue. In: Kamkin A., Kiseleva I. *Mechanosensitivity of the Heart. Mechanosensitivity in Cells and Tissues*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2010;239-266.
4. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2731-2738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi194>
5. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DE-CAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
6. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, Gallinghouse GJ, Bailey SM, Zagrodzky JD, Santangeli P, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Al-Ahmad A, Wang P, Cummings JE, Schweikert RA, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Lewis WR, Natale A. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122(2):109-118. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903>
7. Yoshida K, Ulfarsson M, Oral H, Crawford T, Good E, Jongnarangsin K, Bogun F, Pelosi F, Jalife J, Morady F, Chugh A. Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2011;8(2):181-187. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.10.030>
8. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Yoshida N, Ninomiya Y, Toyama J, Yoshida Y, Tsuboi N, Inden Y, Hirai M, Murohara T, McElderry HT, Epstein AE, Plumb VJ, Kay GN. Non-pulmonary vein epicardial foci of atrial fibrillation identified in the left atrium after pulmonary vein isolation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30(11):1323-1330. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00865.x>
9. Zedda A, Huo Y, Kronborg M, Ulbrich S, Mayer J, Pu L, Richter U, Gaspar T, Piorkowski J, Piorkowski C. Left Atrial Isolation and Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation at End-Stage Left Atrial Fibrotic Disease. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(8):e010011. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010011>
10. Takahashi Y, Sanders P, Rotter M, Haïssaguerre M. Disconnection of the left atrial appendage for elimination of foci maintaining atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16(8):917-919. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2005.40804>

Поступила 18.03.2022

Received 18.03.2022

Принята к печати 28.03.2022

Accepted 28.03.2022

## Синдром Бругада и синдром ранней реполяризации: различные клинические формы синдрома J-волны на примере одной семьи

© Е.М. РИМСКАЯ, П.С. НОВИКОВ, Х.Ф. САЛАМИ, С.П. ГОЛИЦЫН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Наследственные каналопатии являются частой причиной внезапной смерти молодых людей. Синдром Бругада, описанный в 1992 г., — одна из разновидностей таких каналопатий. Накоплен значительный объем информации относительно эпидемиологии и патогенеза этого заболевания. Согласно консенсусу экспертов синдром Бругада вместе с синдромом ранней реполяризации объединены в единый синдром J-волны на основе общности патогенетических механизмов, однако имеется и ряд отличий. Представленный в статье случай демонстрирует различные клинические формы синдрома J-волны на примере одной семьи.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, синдром ранней реполяризации, синдром Бругада, синдром J-волны.

### Информация об авторах:

Римская Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0063-5474>

Новиков П.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4498-7540>

Салами Х.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-9751-7767>

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Автор, ответственный за переписку: Римская Е.М. — e-mail: [elena4ka\\_g@mail.ru](mailto:elena4ka_g@mail.ru)

### Как цитировать:

Римская Е.М., Новиков П.С., Салами Х.Ф., Голицын С.П. Синдром Бругада и синдром ранней реполяризации: различные клинические формы синдрома J-волны на примере одной семьи. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2):81–87. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702181>

## Brugada syndrome and early repolarization syndrome: various clinical forms of J-wave syndrome in one family

© Е.М. RIMSKAYA, P.S. NOVIKOV, H.F. SALAMI, S.P. GOLITSYN

National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

### Abstract

Hereditary channelopathies are a common cause of sudden death in young people. Brugada syndrome described in 1992 is a type of these channelopathies. Various data on epidemiology and pathogenesis of this disease have been accumulated. According to expert consensus, Brugada syndrome and early repolarization syndrome are integrated into a J-wave syndrome. Both syndromes are characterized by common pathogenesis. However, there are certain differences. We present various clinical forms of J-wave syndrome in one family.

**Keywords:** sudden cardiac death, early repolarization syndrome, Brugada syndrome, J-wave syndrome.

### Information about the authors:

Rimskaya E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0063-5474>

Novikov P.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4498-7540>

Salami H.F. — <https://orcid.org/0000-0001-9751-7767>

Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Corresponding author: Rimskaya E.M. — e-mail: [elena4ka\\_g@mail.ru](mailto:elena4ka_g@mail.ru)

### To cite this article:

Rimskaya EM, Novikov PS, Salami HF, Golitsyn SP. Brugada syndrome and early repolarization syndrome: various clinical forms of J-wave syndrome in one family. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):81–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702181>

## Введение

Ежегодно в мире от сердечно-сосудистых причин умирают 17 млн человек и около 25% этих случаев приходится на внезапную сердечную смерть (ВСС) [1]. Вероятность наступления ВСС увеличивается с возрастом. При этом случаи ВСС у молодых людей не являются большой редкостью. Согласно официальной статистике ежегодно ВСС становится причиной смерти 1100—9000 молодых людей в Европе и 800—6200 — в США [2, 3]. В 40% случаев внезапных неожиданных смертей у людей моложе 35 лет определить заболевание сердца по результатам аутопсии не удается. Основная причина ВСС в таких случаях — злокачественные желудочковые аритмии, которые могут быть обусловлены генетически детерминированными каналопатиями. Идентификация генетических мутаций в белках, ответственных за формирование и работу ионных каналов, открыло новую область трансляционных исследований в области электрофизиологии сердца [4—6].

Генетически детерминированный синдром, сопряженный со случаями ВСС, был описан в 1992 г. братьями Педро и Джозефом Бругада. Исследователями представлены 8 случаев ВСС у пациентов с элевацией сегмента ST в правых грудных отведениях и блокадой правой ножки пучка Гиса [7]. С момента описания синдрома Бругада потенциальная злокачественность его течения не вызывала сомнений. В то же время наличие изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), характеризующихся подъемом точки J и сегмента ST в 2 или более смежных отведениях и соответствующих критериям феномена ранней реполяризации, долгое время считалось доброкачественным состоянием. Лишь к 2008 г. прогностическое значение синдрома ранней реполяризации (СРР) было пересмотрено в связи с выявленной ассоциацией этого ЭКГ-феномена с идиопатической фибрилляцией желудочков [8]. Этим синдромам свойственно наличие мутации в генах, которое кодирует ионные каналы и приводит к нарушению фазы ранней реполяризации. Схожий патогенетический механизм формирования послужил основанием для объединения синдромов Бругада и СРР в так называемый синдром J-волны. Клинический пример сочетания синдрома Бругада и СРР приведен в нашем наблюдении.

## Клинический случай

Пациентка Ф., 1963 года рождения, была госпитализирована в 7-е клиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России в декабре 2021 г. в связи со стойкими изменениями на ЭКГ, соответствующими синдрому Бругада, а также жалобами на эпизоды пресинкопальных состояний в виде «потемнения в глазах», возникающие без провоцирующих факторов в различных ситуациях, преимущественно в покое, длящиеся несколько секунд, с периодичностью вплоть до ежедневных. Семейный анамнез начался в 2015 г., когда в возрасте 25 лет во сне внезапно умер ее старший сын. По результатам патологоанатомического исследования структурной патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено. До 2019 г. пациентка чувствовала себя хорошо, жалоб не предъявляла. В январе 2019 г. вследствие болей в грудной клетке госпитализирована в больницу по месту жительства. По данным ЭКГ были зарегистрированы элевации сегмента ST

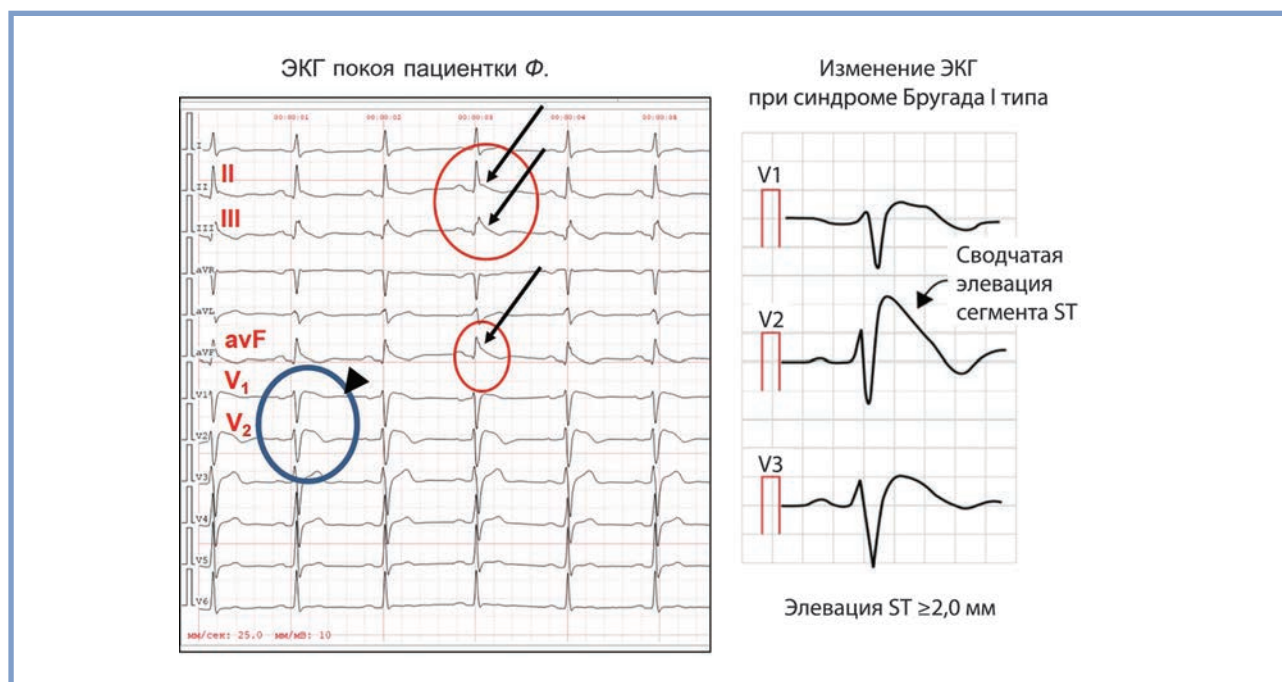
в отведениях  $V_1—V_2$ . В связи с подозрением на острый коронарный синдром выполнена коронарнoангиография, патология коронарных сосудов не выявлена. При обследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» значимых отклонений по результатам лабораторных анализов не обнаружено, уровни электролитов крови, гормонов щитовидной железы находились в пределах нормальных значений. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки патологии не обнаружено. В ходе проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) органическая патология сердца исключена: размеры полостей сердца находились в пределах нормальных значений, глобальная и локальная сократимость левого и правого желудочков не изменена.

По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) у пациентки отмечались синусовый ритм с нормальными частотными характеристиками ритма и отсутствие значимых желудочковых нарушений ритма. На ЭКГ в состоянии покоя (рис. 1), а также при ХМЭКГ (рис. 2), как и на ранее представленных ЭКГ, выявлены изменения в правых грудных отведениях в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса с элевацией сегмента ST по типу «свода», соответствующие синдрому Бругада I типа.

Однако наряду с этими изменениями на ЭКГ покоя (рис. 1), а также по данным ХМЭКГ (рис. 2) наблюдалось появление отчетливой J-волны и преходящей косонисходящей элевации сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V6. Элевация сегмента ST в этих отведениях не укладывалась в классическое описание синдрома Бругада. В связи с наличием изменений на ЭКГ в виде элеваций сегмента ST в правых прекардиальных отведениях для дифференциального диагноза с целью исключения патологии выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, по результатам которой значимой структурной патологии миокарда не выявлено. Для уточнения природы пресинкопальных состояний у пациентки с семейным анамнезом ВСС проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование сердца. При программной стимуляции из области верхушки правого желудочка индуцированы пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ) длительностью до 6 комплексов, при стимуляции в выносящем тракте правого желудочка — неустойчивая двунаправленная ЖТ, длительностью 15 с с частотой сокращений желудочков 290 уд/мин, сопровождающаяся головокружением, пресинкопальным состоянием и чувством нехватки воздуха, купировавшаяся самостоятельно. Этот эпизод полностью соответствовал спонтанным эпизодам «потемнения в глазах», предъявляемым в качестве жалоб (рис. 3).

Согласно Шанхайской шкале баллов, предложенной консенсусом экспертов в 2017 г. [9], пациентке поставлен клинический диагноз: «синдром Бругада I типа. Нарушение ритма сердца: неустойчивые пароксизмы двунаправленной желудочковой тахикардии. Пресинкопальные состояния».

В соответствии с алгоритмом выбора средства лечения при синдроме Бругада I типа пациентка отнесена к категории симптомных пациентов, что подтверждалось наличием пресинкопальных состояний. Выполнена имплантация подкожного кардиовертера-дефибриллятора. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана с рекомендациями избегать избыточных доз алкоголя, лекарств, способных вызвать или усилить подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях, полный перечень которых приведен на сайте [www.Brugadadrugs.org](http://www.Brugadadrugs.org), и незамедлительного



**Рис. 1.** ЭКГ покоя пациентки Ф.

Отмечается элевация сегмента ST в отведениях  $V_1$ – $V_2$ , соответствующая синдрому Бругада I типа (указано короткой стрелкой); J-волна, переходящая элевация ST в отведениях II, III, aVF (указана стрелками), соответствующая синдрому ранней реполяризации.

**Fig. 1.** Resting ECG of the patient F.

ST segment elevation in leads  $V_1$ – $V_2$  corresponding to type I Brugada syndrome (short arrow); J-wave, transient ST segment elevation in leads II, III, aVF corresponding to early repolarization syndrome.



**Рис. 2.** Фрагменты записи холтеровского мониторинга ЭКГ в 12 отведениях пациентки Ф. в течение 24 ч. Усугубление «бругадоподобных» изменений — элевации сегмента ST по типу «свода» в отведениях  $V_1$ – $V_2$ .

а — динамический характер изменений морфологии комплекса QRS в отведениях II, III, aVF,  $V_6$ ; отсутствие признаков J-волны; б — начальные признаки J-волны; в — J-волна, косо-нисходящая элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF, соответствующая синдрому ранней реполяризации (указана стрелками).

**Fig. 2.** Fragments of a 24-hour ECG monitoring in 12 leads of the patient F. Aggravation of Brugada-like changes — arch-like ST segment elevation in leads  $V_1$ – $V_2$ .

а — dynamic changes of QRS complex morphology in leads II, III, aVF,  $V_6$ ; no signs of J-wave; б — initial signs of J-wave; в — J-wave, descending ST segment elevation in leads II, III, aVF corresponding to early repolarization syndrome (arrows).

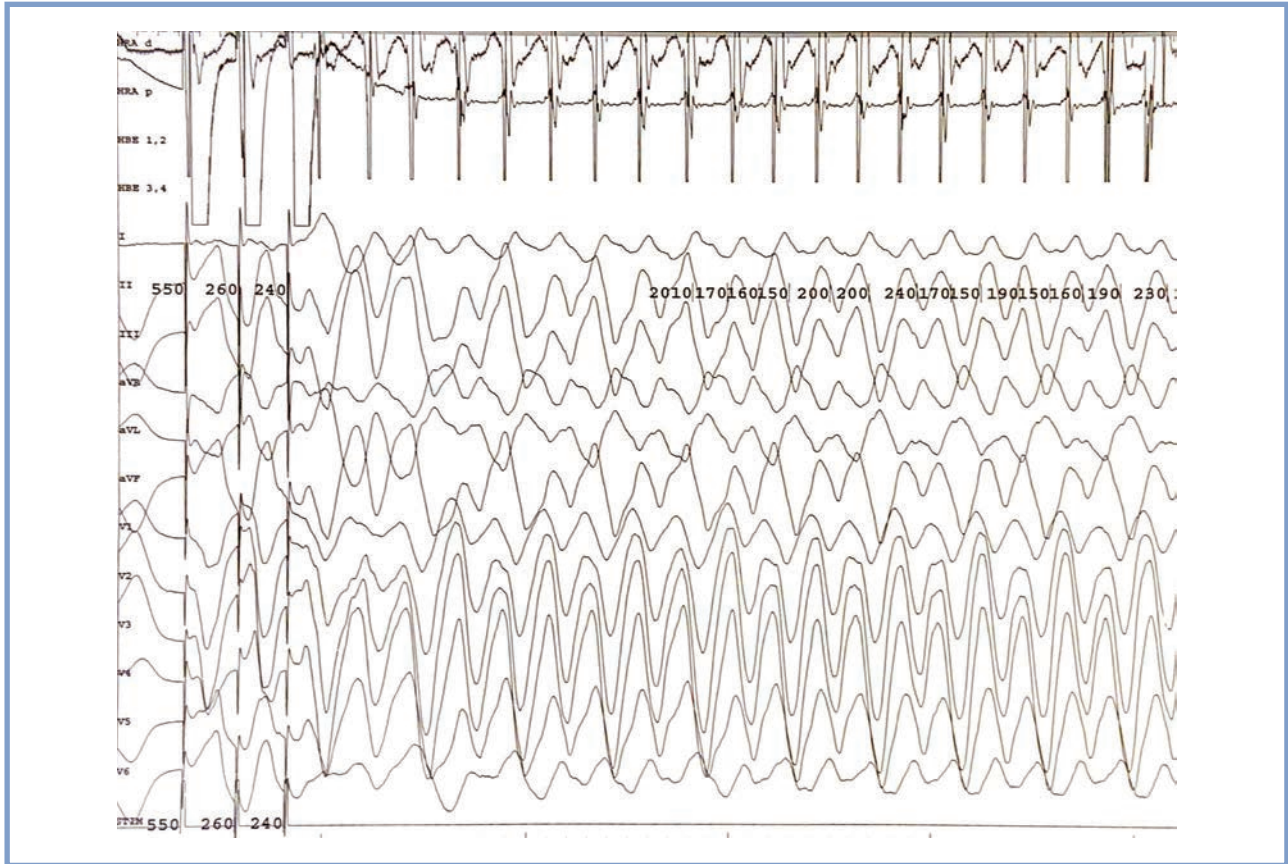


Рис. 3. Эпизод индукции неустойчивой двунаправленной желудочковой тахикардии длительностью 15 с с частотой сокращений желудочков 290 уд/мин при стимуляции в выносящем тракте правого желудочка двойным экстрастимулом.

Fig. 3. Episode of induction of unstable bidirectional ventricular tachycardia, lasting 15 seconds with a heart rate of 290 beats/min when stimulating right ventricular outflow tract with a double impulse.

применения антипиретических средств при лихорадке. Кроме того, рекомендовалась проверка параметров работы имплантированного подкожного кардиовертера-дефибриллятора 1 раз в 6 мес, при повторных разрядах кардиовертера-дефибриллятора — обсуждение вопроса о назначении препарата IA-класса (хинидин). В рамках обследования кровных родственников пациентки изучены ЭКГ внучки (дочери внезапно умершего сына), а также второго сына пациентки. На ЭКГ внучки пациентки патологических изменений не отмечалось. В то же время на ЭКГ второго сына пациентки, 24 лет, не предъявлявшего каких-либо жалоб, выявлена J-волна в виде зазубрины в отведениях II, III, aVF, что указывало на наличие СРР, однако не столь выраженного, как у его матери. При этом изменения в правых грудных отведениях, свойственных синдрому Бругада, отсутствовали (рис. 4).

В ходе генетического исследования крови пациентки Ф., выполненного в ФГБНУ «РНЦХ им акад. Б.В. Петровского», проведен поиск генетических вариантов в последовательностях генов *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNH2*, *STNA1*, *SCN5A*, *SCN1B*, *SCN3B*, *SCN4B*. Выявлен вероятно патогенный генетический вариант NM\_198056:c.4693del (p.L1565Cfs\*66) в гетерозиготном состоянии в гене *SCN5A*, имеющий возможное отношение к фенотипу. Аналогичная мутация обнаружена и у младшего сына пациентки, однако с учетом отсутствия каких-либо жалоб, а также признаков синдрома Бругада I типа на

ЭКГ, от имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ИКД) в настоящее время решено воздержаться. Проводится динамическое наблюдение. За год последующего наблюдения у пациентки по данным контрольного анализа параметров работы ИКД эпизодов устойчивой ЖТ не выявлено.

## Обсуждение

Дифференциальный диагноз синдрома Бругада требует исключения длинного ряда патологических состояний, таких как аритмогенная дисплазия правого желудочка, атипичная блокада правой ножки пучка Гиса, острый перикардит/миокардит, острая ишемия миокарда или инфаркт, тромбоэмболия легочной артерии, стенокардия Принцметала, диссекция аневризмы аорты, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия Фридериксена, спинобульбарная мышечная атаксия, миотоническая дистрофия, механическая компрессия выносящего тракта правого желудочка (*pectus excavatum*, медиастинальная опухоль, гемоперикард). Большая часть этих заболеваний была исключена в ходе проведения ЭхоКГ и МРТ сердца. Гораздо более сложным является проведение дифференциального диагноза в рамках синдрома J-волны, в который помимо синдрома Бругада входит также СРР. В 2017 г. опубликован консенсус экспертов, посвященный диагностике и лечению этих редких генетических состояний, согласно которому синдромы объединяют вольтажные изменения фазы ранней реполяризации,

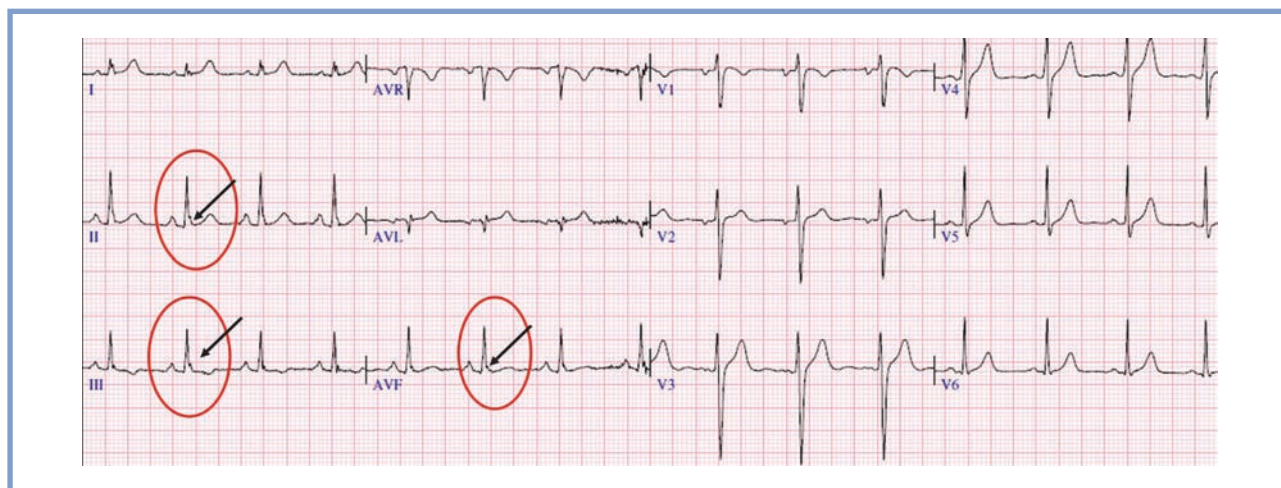


Рис. 4. ЭКГ второго сына пациентки Ф., 1996 года рождения.

Стрелками указана J-волна в виде зазубрины в отведениях II, III, aVF (указана стрелкой), соответствующая синдрому ранней реполяризации. Изменения в правых грудных отведениях отсутствуют.

Fig. 4. ECG of the second son of the patient F., born in 1996.

J-wave in the form of a notch in leads II, III, aVF (arrow) corresponding to early repolarization syndrome. No changes in the right thoracic leads.

способствующие развитию полиморфной ЖТ и фибрилляции желудочков, приводящих к ВСС у молодых людей без структурных заболеваний сердца [9]. Для синдрома Бругада характерна элевация сегмента ST в правых грудных отведениях, в то время как для СРР — элевация сегмента ST или наличие J-волны в виде зазубрины в отведениях II, III, aVF, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>, aVL, I. Механизм формирования ЭКГ-изменений является общим для этих двух синдромов. Формирование J-волны или элевации точки J служит отражением трансмурального вольтажного градиента, формирующегося за счет преобладания тока  $I_{to}$  в эпикардиальных слоях желудочков, однако потенциал действия в эндокардиальных слоях левого желудочка остается неизменным (рис. 5).

Существует анатомическая предрасположенность к формированию трансмурального градиента. Считается, что для СРР предположительной зоной формирования трансмурального градиента является нижняя стенка левого желудочка, однако морфологический субстрат, ответственный за формирование желудочковых аритмий, в настоящее время не обнаружен в отличие от синдрома Бругада. Так, при классическом синдроме Бругада аритмический субстрат локализован в выносящем тракте правого желудочка и представляет собой утолщение слоя эпикардиально расположенного коллагена, выраженный интерстициальный фиброз, а также ультраструктурные изменения кардиомиоцитов. Для синдрома Бругада характерно значительное уменьшение экспрессии коннексина 43, в норме способствующего электрическому сопряжению кардиомиоцитов. Электрическое разобщение миоцитов из-за уменьшения экспрессии коннексина 43 на вставочных дисках и тонкого интерстициального и замещающего фиброза приводит к задержке проведения в выносящем тракте правого желудочка. В результате ЭКГ эпикарда становятся ненормальными, замедленными и фрагментированными. Это обеспечивает основу для формирования ЭКГ-картины Бругада типа I и генерации полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [10]. Наличие четкого анатомического субстрата у синдрома Бругада делает возможным и эффективным применение абляции у пациентов с повторными разрядами ИКД.

Проводя параллели между основными сходствами и отличиями синдромов Бругада и синдромов ранней реполяризации, необходимо отметить, что для обоих синдромов характерно развитие клинических проявлений чаще у мужчин, начиная с третьей декады жизни. Также свойственны высокая изменчивость ЭКГ-проявлений, возникновение фибрилляции желудочков во сне или при низкой физической активности, способствующей появлению ЖЭС с коротким интервалом сцепления, высокая чувствительность желудочковых нарушений ритма к хинидину. Основными отличиями считаются разные ЭКГ-отведения, в которых эти два синдрома демонстрируют свои проявления, различная реакция ЭКГ-изменений на применение блокаторов натриевых каналов (манifestация J-волны в случае синдрома Бругада, исчезновение J-волны при СРР), а также основные генетические мутации, приводящие к развитию синдромов. Мутации в генах, кодирующих белки натриевых каналов SCN5A (как в описании случая пациентки Ф.), SCN10A, SCN3B, являются наиболее распространенными среди пациентов с синдромом Бругада и обнаруживаются у 11—28%, 5—16,7% и 1,1% пробандов соответственно. Однако в ряде случаев при синдроме Бругада находят и другие генетические мутации, кодирующие белки кальциевых каналов и аналогичные мутациям, характерным СРР. Так, мутации в генах *CACNA1C*, *CACNB2b*, *CACNA2D1* находят в 6,6; 4,8 и 1,8% при синдроме Бругада и в 4,1; 8,3 и 4,1% при СРР. Их наличие в дополнение к мутациям белков натриевых каналов, вероятно, может иметь аддитивный эффект и усугублять проявления синдрома J-волны [9].

Наиболее часто в популяции встречаются пациенты с признаками J-волны на ЭКГ в боковых или нижнебоковых отведениях. Считается, что риск развития фатальных аритмических событий таких пациентов невысок. При присоединении к изменениям в боковых и нижнебоковых отведениях «бругадоподобных» изменений ЭКГ — подъема сегмента ST по типу «свода» в правых прекардиальных отведениях — риск внезапной смерти пациента возрастает. При этом достигает своего максимума у пациентов с глобальными изменениями ЭКГ при сочетании «бругадоподобных» изменений с наличием высокоамплитудной J-волны

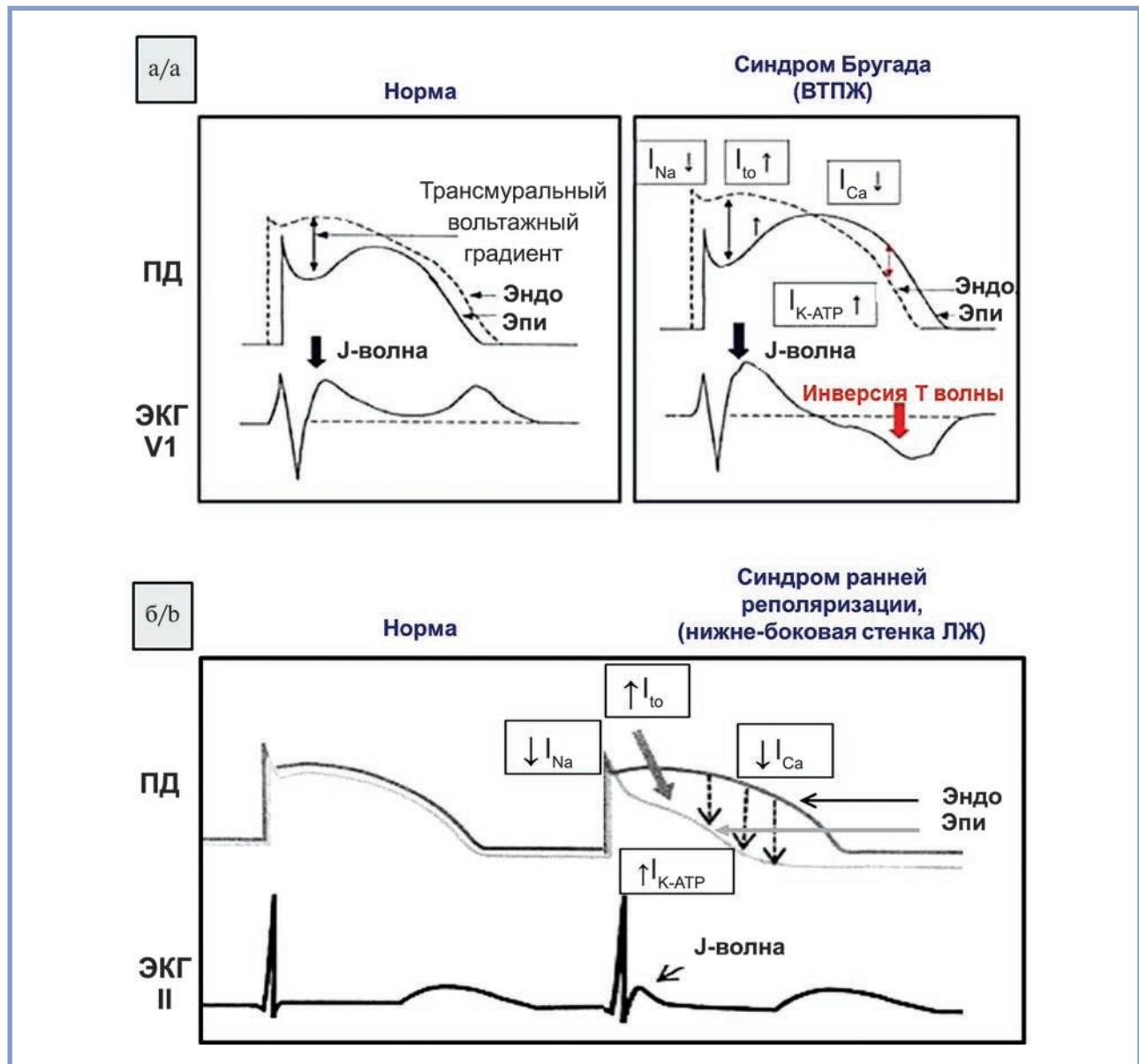


Рис. 5. Электрофизиологические механизмы формирования трансмурального вольтажного градиента, отражением которого является формирование J-волны или элевации точки J при синдроме Бругада в выносящем тракте правого желудочка (а) и при синдроме ранней реполяризации в нижне-боковой стенке ЛЖ (б).

Преобладание тока  $I_{to}$  в эпикардальных слоях желудочков.

Fig. 5. Electrophysiological mechanisms of transmural voltage gradient and resulting J-wave or J point elevation in Brugada syndrome in the right ventricular outflow tract (a) and early repolarization syndrome in lower lateral wall of the left ventricle (b).

Predominance  $I_{to}$  current in epicardial layers of the ventricles.

в нижних и боковых отведениях. К данной крайне высокой группе риска относится пациентка Ф. Ее единственный оставшийся в живых сын входит в группу с умеренным риском аритмических событий, но требует тщательного динамического наблюдения. Это обусловлено тем, что отдельными исследователями продемонстрирована возможность последовательного усугубления ЭКГ-проявлений синдрома J-волны в течение жизни [11].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнообразие клинических форм и ЭКГ-проявлений синдрома J-волны, а также тесную взаимосвязь считавшегося долгое время доброкачественным СРР и потенциально злокачественного синдрома Бругада. В таких случаях реше-

ние вопроса о необходимости применения мер профилактики ВСС должно приниматься на основании индивидуальной оценки степени риска и потенциально может быть пересмотрено в течение жизни пациента. Своевременный пересмотр стратегий лечения подобных пациентов может быть осуществлен только при динамическом наблюдении. Фенотипические проявления одних и тех же генетических мутаций при разных вариантах синдрома J-волны могут иметь различия даже у членов одной семьи, варьируя от случаев внезапной смерти до малосимптомных и бессимптомных форм.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.

## АНТЕПАТУПА/REFERENCES

- Mendis SPP, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1881-1884. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00491-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00491-4)
- van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, Bots ML, Vink A, Bardai A, Blom MT, Bosch J, Bruins W, Das CK, Koster RW, Naujocks T, Schaap B, Tan HL, de Vos R, de Vries P, Woonink F, Doevendans PA, van Weert HC, Wilde AA, Mosterd A, van Langen IM. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace.* 2016;18(4):592-601. <https://doi.org/10.1093/europace/euv059>
- Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A 380 prospective study of sudden cardiac death among children and young 381 adults. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2441-2452. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510687>
- Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation.* 2000;102:649-654. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.6.649>
- Wever EF, Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1137-1144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.053>
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-1396. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90253-j](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253-j)
- Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008;358:2016-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071968>
- Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AAM. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace.* 2017;19(4):665-694. <https://doi.org/10.1093/europace/euw235>
- Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanaraptee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(18):1976-1986. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.862>
- Nam GB, Ko KH, Kim J, Park KM, Rhee KS, Choi KJ, Kim YH, Antzelevitch C. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2010;31(3):330-339. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp423>

Поступила 21.03.2022

Received 21.03.2022

Принята к печати 28.03.2022

Accepted 28.03.2022



# ПРАВИЛА

## ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:  
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

**1. Редакционная этика и конфликт интересов.** Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

**Информированное согласие.** Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

**Права человека и животных.** Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При проведении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

**Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.**

**2. Редакция оставляет за собой право** сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

**3. Плата за публикацию рукописей не взимается.**

**4. Отправка статей** осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

**5. Требования к рисункам.** Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. **Каждый рисунок** должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

**6. Требования к тексту статьи.** Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

**Объем** статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

**Титульный лист** должен содержать 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для **корреспонденции** указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (несных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК) допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

**7. Оформление таблиц:** необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**8. Библиографические списки** составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Sub-

mitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать названия статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

**Журнальные статьи:** фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

#### Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008.  
Gilyarevskii SR. *Miocardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

#### Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.  
*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

#### Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сюндыюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8.  
Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

# Договор (публичная оферта)

г. Москва

14 декабря 2020 г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство «Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

## 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.

1.2. В соответствии с п. 3 ст. 438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.

1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

## 2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.

2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п. 2.1.1. Договора;

2.1.3. Доведение Статьи и отдельные ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).

2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п. 2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.

2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп. 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.

2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п. 2.1. Договора.

2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п. 2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п. 2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п. 2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

### 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

### 4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

### 5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

— немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

— возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1

*Список журналов:*

1. Архив патологии
2. Вестник оториноларингологии
3. Вестник офтальмологии
4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
5. Доказательная гастроэнтерология
6. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
7. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
8. Клиническая дерматология и венерология
9. Лабораторная служба
10. Медицинские технологии. Оценка и выбор
11. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
13. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)
14. Пластическая хирургия и эстетическая медицина
15. Проблемы репродукции
16. Профилактическая медицина
17. Российский вестник акушера-гинеколога
18. Российский журнал боли
19. Судебно-медицинская экспертиза
20. Флебология



МЕДИА  
СФЕРА

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте [mediasphera.ru](http://mediasphera.ru)



#### **Подписка на почте:**

- онлайн, не выходя из дома: [podpiska.pochta.ru](http://podpiska.pochta.ru)
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

#### **Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:**

- «Агентство Книга-Сервис»: [akc.ru](http://akc.ru)
- «Урал-Пресс»: [ural-press.ru](http://ural-press.ru)

#### **По вопросам подписки:**

- [zakaz@mediasphera.ru](mailto:zakaz@mediasphera.ru)
- +7 495 482 4329

