

ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. акад. 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. Костюкович, Козлова Е.В.
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 ???.?.2022
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 10,5
Заказ №??
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 17

№3 · 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.
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, 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.
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. 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

№3' 2022

Vol. XVII

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 17

No. 3 • 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
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

M.V. Kostyukevich, Kozlova E.V.

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)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, 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),
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*Газизова В.П., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Акчури Р.С.*

Острая сердечная недостаточность в хирургии ишемической болезни сердца 5

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ*Кирилова В.С., Стукалова О.В., Майков Е.Б.*

Роль неинвазивной оценки фиброза левого предсердия в улучшении стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий 14

Куропий Т.С., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г.

Сосудистые доступы к правым отделам сердца и легочным артериям: современное состояние вопроса 23

Некрасова Л.А., Нестерова О.Ю., Самоходская Л.М., Семин Е.В., Камалов А.А.

Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий 29

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ*Максименко А.В., Ваваева А.В., Сахарова Ю.С., Ваваев А.В., Бибилашвили Р.Ш.*

Вычислительное изучение взаимодействия гликозаминогликановых лигандов с 3D-моделью гиалуронидазы. Их влияние на структуру фермента 39

Сотников О.С., Васягина Т.И.

Митохондрии кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки 44

Блинова Т.В., Страхова Л.А., Умнягина И.А., Трошин В.В., Иванова Ю.В.

Белок sST2 у работающих лиц, его связь с функциональными и биохимическими маркерами риска развития сердечно-сосудистой патологии 51

Цой И.А., Абдуллаев Т.А., Худойбергенов О.К., Мирзарахимов С.Т.

Пятилетний прогноз жизни больных перипартальной кардиомиопатией 58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ*Комлев А.Е., Ганаев К.Г., Имаев Т.Э., Саидова М.А., Макеев М.И., Кучин И.В.,**Курилина Э.В., Акчури Р.С.*

Синдром Такоцубо и разрыв межпредсердной перегородки — редкое сочетание осложнений транскатетерной пластики митрального клапана 63

Лепилин П.М., Мкртычев Д.С., Колегаев А.С., Атанесян Р.С.

Клинический случай возникновения компартмент-синдрома после проведенного трансрадиального вмешательства 74

ЮБИЛЕИ

К юбилею Наны Вачиковны Погосовой 78

К юбилею Ростислава Сергеевича Карпова 80

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 82

FRONT-PAGE ARTICLE

Gazizova V.P., Vlasova E.E., Shiryaev A.A., Akchurin R.S.,
Acute heart failure in surgery of coronary artery disease 5

REVIEW ARTICLES

Kirilova V.S., Stukalova O.V., Maykov E.B.
The role of non-invasive assessment of left atrial fibrosis and improved strategies
for the treatment of patients with atrial fibrillation 14

Kuropii T.S., Danilov N.M., Matchin Y.G.
Vascular accesses for right heart interventions: state of the art 23

Nekrasova L.A., Nesterova O.Y., Samokhodskaya L.M., Semina E.V., Kamalov A.A.
Relationship of fibrinolysis system proteins with severity of COVID-19. A review of current
clinical data and promising therapeutic strategies 29

ORIGINAL ARTICLES

Maksimenko A.V., Vavaeva A.V., Sakharova Yu.S., Vavaev A.V., Beabealashvili R.Sh.
Computational analysis of interaction between glycosaminoglycan ligands and 3D-model
of hyaluronidase 39

Sotnikov O.S., Vasyagina T.I.
Mitochondria of cardiomyocytes after excessive physical activity 44

Blinova T.V., Strakhova L.A., Umnyagina I.A., Troshin V.V., Ivanova Ju.V.
sST2 protein in working persons, its relationship with functional and biochemical
markers of cardiovascular risk 51

Tsoi I.A., Abdullaev T.A., Khudoyberganov O.K., Mirzarakhimova S.T.
Five-year prognosis of life in patients with peripartum cardiomyopathy 58

CLINICAL CASE

*Komlev A.E., Ganaev K.G., Imaev T.E., Saidova M.A., Kuchin I.V., Makeev M.I.,
Kurilina E.V., Akchurin R.S.*
Takotsubo syndrome and interatrial septum rupture — a rare combination of complications
after transcatheter mitral valve repair 63

Lepilin P.M., Mkrtychev D.S., Kolegaev A.S., Atanesyan R.S.
Compartment syndrome after transradial intervention 74

ANNIVERSARY

By the anniversary of N.V. Pogossova 78

By the anniversary of R.S. Karpov 80

INSTRUCTION FOR AUTHORS 82

Острая сердечная недостаточность в хирургии ишемической болезни сердца

© В.П. ГАЗИЗОВА, Э.Е. ВЛАСОВА, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

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

Резюме

Периоперационная острая сердечная недостаточность, или синдром низкого сердечного выброса, развивается у 9–20% пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Это представляет серьезным осложнением операции, повышающим госпитальную летальность и значительно утяжеляющим течение раннего послеоперационного периода. В коронарной хирургии отдельной категорией являются пациенты с многососудистым поражением венечных артерий и низкой фракцией выброса левого желудочка, у которых дисфункция миокарда обусловлена как обширным рубцовым поражением, так и гибернацией жизнеспособного миокарда. Полная хирургическая реваскуляризация у этой категории больных становится методом выбора, так как улучшает отдаленный прогноз жизни. В то же время она сопряжена с высоким риском периоперационной сердечной недостаточности и госпитальной летальности. Поиск оптимального метода, позволяющего снизить этот риск, продолжается. В обзоре коротко отображены результаты основных клинических исследований, показавших эффективность коронарного шунтирования у больных с низкой сократительной функцией левого желудочка, способы подготовки к операции, роль и методы диагностики жизнеспособного миокарда. Подробно изложены факторы риска периоперационной острой сердечной недостаточности, методы ее диагностики и лечения.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, жизнеспособный миокард, периоперационная острая сердечная недостаточность, синдром низкого сердечного выброса.

Информация об авторах:

Газизова В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2904-2883>

Власова Э.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>

Ширяев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

Автор, ответственный за переписку: В.П. Газизова — e-mail: viktoria.barkar@mail.ru

Как цитировать:

Газизова В.П., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Острая сердечная недостаточность в хирургии ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):5–13. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170315>

Acute heart failure in surgery of coronary artery disease

© V.P. GAZIZOVA, E.E. VLASOVA, A.A. SHIRYAEV, R.S., AKCHURIN

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Perioperative acute heart failure or low cardiac output syndrome occurs in 9–20% patients after coronary artery bypass surgery. It is an important postoperative complication increasing in-hospital mortality and significantly aggravating early postoperative period. Patients with multiple-vessel coronary artery disease and low left ventricular ejection fraction caused by extensive scarring lesions and hibernation of the viable myocardium comprise a separate group in coronary surgery. Complete surgical revascularization is preferred in these patients, as it improves the long-term prognosis of life. At the same time, this procedure is associated with higher risk of perioperative heart failure and in-hospital mortality. Searching for the best method reducing this risk is being continued. This review is devoted to effectiveness of coronary artery bypass grafting in patients with low left ventricular contractility, methods of preparing for surgery, the role and methods of diagnosing a viable myocardium. Risk factors of perioperative acute heart failure, methods of its diagnosis and treatment are discussed.

Keywords: coronary artery bypass grafting, viable myocardium, perioperative acute heart failure, low cardiac output syndrome.

Information about the authors:Gazizova V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2904-2883>Vlasova E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>Shiryayev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>**Corresponding author:** Gazizova V.P. — e-mail: viktoriaa.barkar@mail.ru**To cite this article:**Gazizova VP, Vlasova EE, Shiryayev AA, Akchurin RS. Acute heart failure in surgery of coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170315>**Введение**

Коронарное шунтирование (КШ) у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), постинфарктным рубцовым поражением, многососудистой коронарной болезнью и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сопряжено с высоким риском развития периоперационной острой сердечной недостаточности (ОСН) — осложнения, значительно утяжеляющего госпитальный период и повышающего летальность. Способы дооперационной профилактики и лечения периоперационной ОСН, или синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ), являются предметом дискуссий среди врачей. Командный подход к ведению этих пациентов с участием кардиолога, анестезиолога и кардиохирурга позволяет должным образом подготовить пациента, защитить миокард, обеспечить быструю периоперационную диагностику ОСН и выполнить полную реваскуляризацию миокарда и таким образом достичь хороших результатов лечения.

Согласно выводам крупных рандомизированных исследований STICH и STICHES, КШ в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) у пациентов с многососудистой коронарной болезнью и ФВЛЖ $\leq 35\%$ имеет преимущества в отдаленном периоде по сравнению только с ОМТ. Пятилетнее наблюдение в STICH показало достоверное снижение только сердечно-сосудистой летальности у пациентов, подвергнутых КШ и получавших ОМТ, в сравнении с пациентами, получавшими только ОМТ (28 и 33% соответственно, $p=0,05$) [1]. Однако в 10-летнем исследовании STICHES продемонстрировано достоверное снижение

уже не только сердечно-сосудистой, но и общей летальности в группе КШ и ОМТ по сравнению с группой ОМТ (58,9 и 66,1% соответственно, $p=0,02$) [2]. На основании результатов этих исследований в 2018 г. были сформированы действующие Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда, в которых КШ определяется как вмешательство, показанное больным с многососудистым поражением коронарных артерий (КА) и ФВЛЖ $\leq 35\%$ с уровнем доказательности 1В [3].

При принятии решения о КШ у пациента с низкой ФВЛЖ важным является диагностика жизнеспособного миокарда. Высокая прогностическая значимость этой характеристики признается большинством исследований [4].

Известно, что некомпенсированная до операции ХСН является фактором риска развития периоперационной ОСН. Дооперационная оценка клинических признаков ХСН позволяет установить степень ее компенсации и таким образом скорректировать тактику дооперационной подготовки к КШ [5]. В табл. 1 представлен факторный анализ, отражающий достоверное влияние клинических признаков СН на периоперационную ОСН.

Дооперационная клиническая оценка кандидата на КШ с низкой ФВЛЖ

Дооперационная диагностика у кандидата на КШ с низкой ФВЛЖ помимо стандартных методов обследования должна включать оценку жизнеспособного миокарда и степени компенсации ХСН. Основными методами диагностики жизнеспособного миокарда являются магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадоли-

Таблица 1. Анализ взаимосвязи между факторами и комбинированной конечной точкой (ИИ ≥ 10 , длительность инотропной поддержки ≥ 48 ч)

Table 1. Relationship between factors and combined endpoint (duration of inotropic support ≥ 48 h)

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	<i>p</i>
Комбинированный признак: ортопноэ+ВЗЛ	1,91	1,013–3,667	0,04
Мужской пол	0,16	0,017–1,546	0,1
Возраст ≥ 65 лет	1,37	0,352–5,330	0,6
стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$,	1,21	0,282–5,256	0,8
СДЛА > 30 мм рт. ст.	2,50	0,682–9,164	0,1
СД 2 типа	2,20	0,352–5,330	0,6
Постоянная форма мерцательной аритмии	4,26	0,191–95,0	0,3
Желудочковая тахикардия	3,50	0,622–19,67	0,1
ФВЛЖ $\leq 30\%$	0,72	0,152–3,432	0,07

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$); ВЗЛ — венозный застой легких; ЛКА — левая коронарная артерия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; СД — сахарный диабет; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

нием, стресс-эхокардиографии с добутином, перфузионная сцинтиграфия миокарда (однофотонная эмиссионная томография), позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Однако действующие Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда 2018 г. не отдают предпочтения ни одному из них.

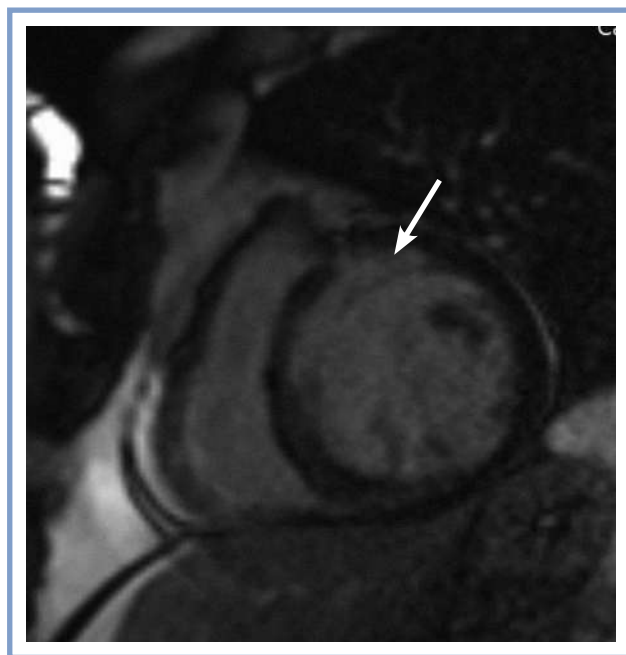
Роль различных методов оценки жизнеспособности миокарда была изучена в метаанализе, выполненном K.C. Altmann и соавт. [6]. Исследованы 3088 пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\%$, из которых 35% пациентов были подвергнуты КШ, а 65% больных велись медикаментозно. Оценка жизнеспособного миокарда проводилась с помощью стресс-эхокардиографии с добутином, перфузионной сцинтиграфии с талием и позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Разницы в предсказательной способности ответа на реваскуляризацию между этими методами не было. Одновременно показано, что хирургическая реваскуляризация у больных с жизнеспособным миокардом достоверно снижает относительный риск годичной смерти на 79,6% по сравнению с медикаментозной терапией ($p < 0,0001$).

Согласно выводам метаанализа J. Romero, МРТ сердца с отсроченным контрастированием обладает наибольшей прогностической значимостью и чувствительностью в предсказании ответа на реваскуляризацию жизнеспособного миокарда [7]. На наш взгляд, наиболее оптимальным способом оценки постинфарктного рубца и жизнеспособных участков миокарда является именно МРТ сердца с гадолинием: метод дает возможность не только качественно, но и количественно оценить протяженность рубца и объем жизнеспособного миокарда, а также обладает высоким временным и пространственным разрешением, является «золотым стандартом» в оценке глобальной сократимости миокарда. **На рисунке** представлен результат МРТ сердца с гадолинием с наличием рубцового повреждения миокарда передней локализации.

Как уже отмечалось, кандидаты на КШ, имеющие признаки некомпенсированной ХСН, имеют худшее течение раннего послеоперационного периода и высокую госпитальную летальность по сравнению с пациентами, находящимися в стадии клинической компенсации ХСН. Определение степени дооперационной компенсации проводится на основании оценки клинического статуса (наличие одышки, ортопноэ, отеков нижних конечностей, результата теста 6-минутной ходьбы), лабораторных исследований (уровень натрийуретических пептидов (НУП) — brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) и инструментальных исследований (степень венозного застоя легких (ВЗЛ) на основании рентгенологического исследования). Результат такой оценки является решающим фактором для принятия решения об отступлении от стандартной схемы ведения и внесения коррекции прежде всего в подготовку хирургического лечения как на медикаментозном уровне, так и на немедикаментозном [5, 8].

Определение и факторы риска периоперационной ОСН

ОСН определяется как быстрое появление клинических признаков СН вследствие дисфункции сердечной деятельности [9]. ОСН может протекать в виде левожелудочковой/правожелудочковой или бивентрикулярной СН, кардиогенного шока, а также в виде стойкой зависимости от инотропов для поддержания сердечного индекса (СИ)



Короткая ось левого желудочка (ЛЖ): рубцовое повреждение миокарда передне-перегородочной и частично нижней стенки ЛЖ.

Short axis of the left ventricle: cicatricial lesion of myocardium of anteroseptal and partially lower wall of the left ventricle.

более 1,8 л/мин и систолического артериального давления (САД) выше 80 мм рт.ст. В кардиохирургии классификация ОСН построена согласно этапам операции: прекардиотомная (ОСН до начала искусственного кровообращения (ИК)), ОСН как невозможность отлучения от ИК (т.н. *failure to wean*) и посткардиотомная (после окончания операции и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)) [10].

Факторы риска периоперационной ОСН изучены в крупном исследовании, выполненном V. Rao и соавт. В исследование были включены 4558 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом, ФВЛЖ от 60 до 15%, которым выполнялось КШ. Анализ факторов показал, что 9 независимых факторов ассоциировались с периоперационной ОСН: ФВЛЖ менее 20%, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), повторное КШ, экстренность операции, женский пол, сахарный диабет (СД), возраст старше 70 лет, стеноз ствола левой КА и трехсосудистое поражение коронарного русла [11].

Согласно данным других клинических исследований, такие показатели, как ФВЛЖ менее 40%, клинически некомпенсированная ХСН, повышенный дооперационный уровень НУП, повторное КШ, длительное ИК, нестабильная стенокардия, женский пол, возраст старше 65 лет, потребность в высоких дозах диуретиков до операции, аритмии и тяжелые клапанные пороки сердца, СД, хроническая болезнь почек, цереброваскулярные заболевания и высокий EuroScore ассоциировались с периоперационной ОСН [12–14].

Современная концепция периоперационной ОСН предполагает выделение среди факторов риска лабораторных предикторов, клинических дооперационных факторов и интраоперационных характеристик. К лабораторным предикторам относят уровень гемоглобина [15], лимфо-

пению [16], уровень NT-проBNP [17], уровень BNP [18], уровень сердечного белка, связывающего жирные кислоты [19]. К дооперационным предикторам относят возраст старше 65 лет [20, 21], ФВЛЖ <50% [20, 21], СД, хронические заболевания почек [22, 23] и нутритивную недостаточность [24]. К интраоперационным факторам — экстренность хирургического вмешательства [21], неполную реваскуляризацию [21], ИК и его продолжительность [20].

Прогностическое значение НУП в развитии периперационной ОСН

Прогностическая роль дооперационного уровня маркеров СН, представленных НУП, активно изучается.

Современная концепция дооперационного ведения пациента с многососудистым поражением КА и ХСН дополнена определением уровня НУП, т.н. НУП-управляемое ведение, которое позволяет прогнозировать течение раннего послеоперационного периода и принять решение о тактике предоперационной подготовки [25]. Прогностическую роль этих маркеров начали изучать с 2000 г. первоначально у больных, ожидающих трансплантацию сердца, а затем и у кандидатов на КШ [8, 25].

Влияние дооперационного уровня BNP на исход изолированного КШ или КШ в сочетании с протезированием клапанов сердца было исследовано R. Nuttless и соавт. у 98 больных. Исследование показало, что периперационная ОСН чаще развивалась у пациентов с дооперационным уровнем BNP >385 пг/мл [18]. Китайские ученые исследовали динамику дооперационного уровня НУП на 1-е и 7-е сут после КШ. Высокий уровень BNP и NT-проBNP до операции и на 1-е сут после оказался высоко достоверным предиктором пролонгированного пребывания в ОРИТ и госпитального койко-дня; диапазон значений до операции, на 1-е и 7-е сут для BNP составил $103,8 \pm 184,0$, $361,9 \pm 463,7$ и $261,9 \pm 402,4$ пг/мл соответственно, для NT-проBNP — $621,3 \pm 1050,7$, $2869,8 \pm 3252,6$ и $1358,5 \pm 1632,3$ пг/мл соответственно [26].

Прогностическая значимость дооперационного уровня NT-проBNP на течение раннего послеоперационного периода исследована у больных с ИБС и ФВЛЖ <35%, перенесших КШ ($n=65$). Исследование показало, что при уровне NT-проBNP <600 пг/мл ($n=20$) требовалась минимальная и непродолжительная инотропная поддержка, летальность отсутствовала. При уровне NT-проBNP от 600 до 1200 пг/мл ($n=15$) требовалось применение уже более высоких доз кардиотоников у каждого 3-го больного, летальность также не зарегистрирована. При уровне NT-проBNP от 1200 до 2000 пг/мл ($n=13$) помимо высоких доз инотропной поддержки применяли внутриаортальный баллонный контрпульсатор (ВАБК), летальность от ОСН составила 15%. При уровне NT-проBNP более 2000 пг/мл ($n=8$) летальность была высокой и составляла 50%, несмотря на проведение интенсивной терапии ОСН, включающей и инотропную терапию, и механическую поддержку [27].

Оценка эффекта стандартной терапии по уровню НУП позволяет определить тактику дооперационной медикаментозной и немедикаментозной подготовки больных с низкой ФВЛЖ и ХСН. Опубликованные данные свидетельствуют, что NT-проBNP является более информативным показателем риска ОСН как при изолированном КШ, так и при КШ в сочетании с протезированием клапанов сердца, чем традиционно используемая ФВЛЖ [28]. На наш взгляд, НУП-управляемая концепция ведения пациента с низкой

ФВЛЖ — весьма удобная и информативная на этапе планирования кардиохирургического вмешательства, выбора превентивного медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Предоперационное лечение, необходимое для снижения риска периперационной ОСН

Известно, что результат операции во многом зависит от степени компенсации ХСН до операции. Согласно выводам факторного анализа, выполненного нами в 2016 г., у пациентов с ФВЛЖ <35% и перенесших изолированное КШ, дооперационный комбинированный клинический признак некомпенсированной ХСН, представляющий собой сочетание ортопноэ с рентгенологическими признаками ВЗЛ, ассоциирован с достоверно более частым развитием периперационной ОСН [5].

Современная стандартная терапия для лечения ХСН у больных с низкой ФВЛЖ включает в себя иАПФ/АРА, АРНИ, ингибиторы SGLT2, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики [9]. Оценка эффективности терапии ХСН проводится не ранее, чем через 1–3 мес от ее начала. В случае сохраняющихся клинических признаков ХСН для снижения риска периперационной ОСН обсуждаются дооперационное назначение инотропных препаратов или налаживание механической поддержки кровообращения [29].

Странники медикаментозного подхода помимо стандартной терапии ХСН дополнительно, перед началом ИК, применяют инотропные препараты (допамин, добутамин, эпинефрин, норэпинефрин, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) III) которые, как известно, повышают потребность миокарда в кислороде и ухудшают прогноз [30–32]. Все больше данных накапливается в пользу дооперационного применения относительно нового инотропного агента — левосимендана. В отличие от других инотропных препаратов левосимендан не повышает потребность миокарда в кислороде, может сочетаться с бета-блокаторами и не оказывает отрицательного влияния на прогноз. Преимущества дооперационного применения левосимендана заключается в длительности его эффекта, достигающего до 7–14 дней, что позволяет в эти сроки наиболее безопасно выполнить операцию [33]. В нашем исследовании [5] дооперационное, за 2–3-е суток, применение левосимендана у пациентов с ФВЛЖ <35% и не достигших компенсации ХСН на стандартной терапии улучшало течение госпитального периода: его параметры оказались сопоставимыми с таковыми у «компенсированных» пациентов. Эффект левосимендана проявлялся в виде снижения СДЛА, уровня НУП и увеличения ФВЛЖ уже через сутки после введения препарата.

На основании нескольких клинических исследований экспертами был составлен согласительный документ, рекомендуемый применение левосимендана в качестве дополнительного метода дооперационной медикаментозной подготовки у пациентов высокого риска периперационной ОСН. Рекомендовано введение левосимендана без болюса, в виде непрерывной 24-часовой инфузии. Такой способ введения выбран с учетом дозозависимого эффекта препарата и высокой частоты развития побочных эффектов именно во время болюсного введения [34].

До сих пор остается дискуссионным вопрос о целесообразности профилактической установки ВАБК перед началом ИК. Согласно выводам рандомизированного ис-

следования, профилактическая установка ВАБК у пациентов с ФВЛЖ <35% не приводит к снижению частоты развития ОСН и общей летальности в раннем послеоперационном периоде [35].

Превентивное использование ВАБК или левосимендана изучалось в рандомизированном исследовании, выполненном А.М. Чернявским и соавт. [36]. В исследование были включены 60 пациентов с ФВЛЖ ≤35%: сравнивались изолированное КШ в условиях ИК с операцией на работающем сердце в условиях параллельного ИК (в обоих методах в предоперационном периоде превентивно назначалась гемодинамическая поддержка левосименданом либо ВАБК). Госпитальные результаты оказались сходными.

Таким образом, проведение тщательной предоперационной медикаментозной подготовки, направленной на максимально возможную компенсацию СН, является важным, так как это позволит снизить риск развития периоперационной ОСН и улучшить течение раннего послеоперационного периода [5].

Клинические сценарии ОСН и методы ее диагностики

Согласно «Практическим рекомендациям по ведению периоперационной острой сердечной недостаточности» (2010), ОСН, связанную с кардиохирургическим вмешательством, классифицируют по времени развития и по тяжести течения [10]. Классификация периоперационной ОСН и ее клинические сценарии представлены в **табл. 2**.

По времени развития выделяют прекардиотомную ОСН, ОСН при отключении от ИК и посткардиотомную ОСН [10].

Прекардиотомная ОСН может протекать в виде стойкой зависимости от инотропной поддержки по причине низкого САД <80 мм рт.ст. и СИ <1,8 л/мин/м² до начала

ИК. Другим ее проявлением в прекардиотомном периоде может быть внезапная и быстро прогрессирующая нестабильность гемодинамики, требующая больших доз инотропных препаратов, ВАБК и немедленного начала ИК. Худшим сценарием прекардиотомной ОСН является кардиогенный шок [10].

ОСН при отлучении от ИК развивается в тех случаях, когда первая попытка отлучения от ИК в течение 30 мин невозможна без инотропной поддержки и/или ВАБК. Более тяжелым ее проявлением может быть невозможность отойти от ИК в течение 1 ч от первой попытки, сопровождающаяся падением гемодинамики и остановкой кровообращения [10].

ОСН, развившаяся после окончания операции и перевода пациента в реанимационное отделение, является посткардиотомной; ее возможные клинические сценарии такие же, как и при прекардиотомной ОСН [10].

Важным в ведении больных с низкой ФВЛЖ является оценка центральной гемодинамики (ЦГД) с применением катетера Swan-Ganz. Оценка гемодинамических параметров: САД, срСАД, давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), центральное венозное давление (ЦВД), сердечный выброс (СВ), СИ необходима для раннего выявления сердечно-сосудистой дисфункции, понимания ее механизмов и выбора тактики лечения [37]. Высокая прогностическая значимость в отношении длительности инотропной поддержки таких параметров ЦГД, как ДЗЛА и СИ была изучена и достоверно доказана у больных при операциях с ИК. Дополнительным высокоинформативным методом интраоперационного мониторинга является чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхо), позволяющая оценить сократимость миокарда на разных этапах операции,

Таблица 2. Классификация периоперационной ОСН и ее клинические сценарии

Table 2. Classification of perioperative ANF and its clinical scenarios

ОСН по времени развития	Клинический сценарий
Прекардиотомная ОСН:	
Кардиогенный шок	Кардиогенный шок до начала ИК или на индукции анестезии, рефрактерный к инотропной терапии, механической поддержки; требуется экстренное ИК
Быстрое ухудшение	Внезапная нестабильность гемодинамики либо ее быстрое прогрессирование, потребность в больших дозах инотропных препаратов, а иногда и ВАБК для поддержания САД >80 мм рт.ст. и/или СИ >1,8 л/мин/м ² ; экстренное подключение к ИК
Стабильное течение, но стойкая зависимость от инотропов	Стойкая зависимость от инотропной поддержки для поддержания САД >80 мм рт.ст. и/или СИ >1,8 л/мин/м ²
ОСН при невозможности отлучения от ИК:	
Невозможность отлучения от ИК	Остановка кровообращения после длительной (более 1 ч) попытки отлучения от ИК
Быстрое ухудшение	Нестабильность гемодинамики после длительной (более 1 ч) невозможности отлучения от ИК, требующей высоких доз инотропных препаратов и ВАБК для поддержания САД >80 мм рт.ст. и/или СИ >1,8 л/мин/м ²
Стабильное течение, но стойкая зависимость от инотропов	Стойкая зависимость от инотропной поддержки после 30-минутной попытки отлучения от ИК
Посткардиотомная ОСН:	
Кардиогенный шок	Кардиогенный шок или остановка кровообращения после окончания операции и перевода пациента в ОРИТ
Быстрое ухудшение	Внезапная нестабильность гемодинамики либо ее быстрое прогрессирование, потребность в больших дозах инотропных препаратов, а иногда и ВАБК для поддержания САД >80 мм рт.ст. и/или СИ >1,8 л/мин/м ²
Стабильное течение, но стойкая зависимость от инотропов	Стойкая зависимость от инотропной поддержки для поддержания САД >80 мм рт.ст. и/или СИ >1,8 л/мин/м ²

Примечание. ОСН — острая сердечная недостаточность; ИК — искусственное кровообращение; СИ — сердечный индекс; САД — систолическое артериальное давление; ВАБК — внутриартериальный баллонный контрпульсатор.

особенно во время и сразу после отхождения от ИК. Считают, что совместное применение мониторинга центральной гемодинамики и интраоперационного ультразвукового контроля с динамической оценкой ФВЛЖ позволит более объективно интерпретировать полученные данные и определить тактику лечения [38, 39].

Лечение ОСН в периоперационном периоде

Тактика лечения ОСН определяется состоянием гемодинамики и данными о сократимости миокарда. В случае нестабильной гемодинамики возможно применение инотропных препаратов, ВАБК и других методов механической поддержки кровообращения [40].

Применение инотропных препаратов и вазодилаторов для улучшения сократимости миокарда и достижения адекватной пред- и постнагрузки достигается путем увеличения потребности миокарда в кислороде и ухудшении прогноза жизни [41].

Допамин проявляет инотропное действие, повышая потребность миокарда в кислороде. Основными побочными действиями препарата являются синусовая тахикардия и аритмии. Кроме того, есть сообщения, описывающие отрицательное влияние допамина на почечную функцию у кардиохирургических пациентов [42]. Добутамин воздействует преимущественно на β_1 -адренорецепторы, в меньшей степени β_2 - и α_1 -адренорецепторы. Добутамин в большей степени, чем допамин повышает сократимость миокарда, сердечный выброс. Однако также, как и допамин, препарат повышает потребность миокарда в кислороде [43].

Эпинефрин — адреномиметик, действующий на β_1 -, β_2 - и α -адренорецепторы [41]. Как правило, не применяется как препарат первой линии для лечения периоперационной ОСН, а используется только в случае крайне тяжелого течения ОСН в составе комбинированной инотропной терапии [44].

Норэпинефрин является преимущественно α -адреномиметиком. Применяется в случае развития гипотензии, некорректируемой вolemической нагрузкой или другими инотропными препаратами. Норэпинефрин наиболее эффективно улучшает гемодинамику, а также оказывает более выраженный эффект на повышение темпа диуреза и клиренс креатинина [45].

К ингибиторам ФДЭ III относятся милринон, амрилон и эноксимон. Положительное инотропное действие этих препаратов достигается путем повышения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата [46]. Несмотря на положительный гемодинамический эффект, ингибиторы ФДЭ III ухудшают прогноз у пациентов с СН [47, 48].

В течение последних 20 лет в кардиохирургии применяют левосимендан как для предупреждения, так и для лечения периоперационной ОСН. Препарат является сенсилайзером кальциевых каналов и обладает тремя основными свойствами: инотропным, кардиопротективным и вазодилатирующим. Особенностью препарата является продолжительность его действия до 7–14 сут после прекращения 24-часовой инфузии, которая реализуется за счет образования активных метаболитов OR-1855 и OR-1896, в то время как сам препарат имеет период полувыведения 1–1,5 ч [34].

Инотропный эффект левосимендана реализуется за счет повышения чувствительности миофибрилл кардиомиоцитов к кальцию, что приводит к связыванию тропо-

нина С с ионами кальция и формированию тропонин С-кальциевого комплекса. Увеличение сократимости миокарда не вызывает нарушения диастолического расслабления, что является чрезвычайно важным. Вазодилатирующий эффект обусловлен открытием АТФ-чувствительных калиевых каналов на мембране гладких миоцитов сосудистой стенки и приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, легочного сосудистого сопротивления, и, соответственно, снижению пред- и постнагрузки. В основе кардиопротективного эффекта левосимендана также лежит его влияние на открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов [49].

Первоначально левосимендан применяли в комплексном лечении уже развившейся периоперационной ОСН. Первый опыт применения левосимендана в кардиохирургии не отличался от его введения, как и при лечении больных с ОСН, начинали с болюсного введения с последующей 24-часовой инфузией, которые проводили интраоперационно и перед отхождением от ИК [50].

Позже появились сообщения об успешном использовании препарата сразу после отключения от ИК и в раннем послеоперационном периоде [51].

С 2011 г. левосимендан стали применять за 24 ч до операции у больных высокого риска периоперационной ОСН, начиная его введение с болюса 10 мкг/кг и продолжая последующей 24-часовой инфузией. Накопленные данные привели к пониманию того, что препарат обладает дозозависимым действием и что именно во время болюсного введения развивались основные побочные эффекты левосимендана (гипотония, желудочковые нарушения ритма). В настоящее время болюсное введение левосимендана не рекомендовано [34].

В настоящее время опубликовано три согласительных документа (2012, 2014, 2015), в которых отражены клинические ситуации для введения левосимендана до операции, во время ИК и в послеоперационном периоде, а также показания для повторного введения. Дооперационное применение левосимендана рекомендовано у пациентов с высоким риском периоперационной ОСН в виде непрерывной 24-часовой инфузии без болюса с целью кардиопротекции и улучшения течения раннего послеоперационного периода. Коррекцию гипотонии рекомендовано проводить при помощи инфузии норадреналина; в качестве второго инотропного препарата рекомендован добутамин [34, 52, 53].

В случае нестабильности гемодинамики и невозможности отойти от ИК показано интраоперационное введение левосимендана. Эксперты также рекомендуют повторное применение левосимендана в раннем послеоперационном периоде при развитии тяжелой ОСН и кандидатам на трансплантацию сердца с кратностью введения 1 раз в 4 недели. В таком случае применение болюса также не рекомендовано; введение проводится в виде непрерывной медленной (со скоростью от 0,05 до 0,1 мкг/кг/мин) инфузии [53]. Накопленных данных, однако, все еще недостаточно для включения левосимендана в официальные рекомендации.

Механические методы поддержки кровообращения, к которым относят ВАБК, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, Impella, CentriMag, TandemHeart применяют, когда вышеперечисленные методы неэффективны, а также в случае развития кардиогенного шока [54].

Заключение

Хирургическая реваскуляризация миокарда у пациентов ИБС с ФВЛЖ $\leq 35\%$, имеющих критическое поражение коронарного русла и жизнеспособный миокард, улучшает отдаленный прогноз по сравнению с ОМТ. Основным осложнением операции является периоперационная ОСН. Достижение полной компенсации ХСН до операции имеет жизненно важное значение, так как позволяет снизить частоту развития периоперационной ОСН и, как следствие, госпитальной летальности. Дооперационная диагностика обязательно должна быть дополнена оценкой жизнеспособного миокарда и клинических признаков ХСН, в том числе определения уровня НУП. Перспективным представляется

дооперационное применение левосимендана у пациентов наиболее высокого риска, то есть у тех, кто не достиг компенсации ХСН до операции на стандартной терапии. В таком случае риск развития ОСН минимальный, а течение раннего послеоперационного периода сопоставимо с пациентами, у которых ХСН перед операцией клинически компенсирована. Интраоперационная диагностика ОСН должна включать в себя ЧПЭХО и инвазивную гемодинамику. Для формирования единого согласительного документа о тактике ведения кандидатов на КШ с низкой ФВЛЖ необходимо дальнейшее накопление данных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(16):1511-1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>
2. Elefteriades JA, Tolls G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *American College of Cardiology*. 1993;22(5):1411-1417. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90551-b](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90551-b)
3. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
4. Bax JJ, Poldermans D, van der Wall EE. Evaluation of hibernating myocardium. *Heart*. 2004;90(11):1239-1240. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.035998>
5. Газизова В.П., Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Грамович В.В., Стукалова О.В., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Возможности применения левосимендана в медикаментозной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):43-48. Gazizova VP, Vlasova EE, Dzybinskaya EV, Gramovich VV, Stukalova OV, Shiryayev AA, Akchurin RS. The possibilities of using levosimendan in medical preparation to Coronary Artery Bypass Grafting in coronary artery disease patients with low left ventricular ejection fraction. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000492>
6. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial Viability Testing and Impact of Revascularization on Prognosis in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(7):1151-1158. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01726-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01726-6)
7. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR Imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease. A meta-analysis of prospective trials. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(5):494-508. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.02.009>
8. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009;5(1):89-97. Kozlova IA, Kharlamova IY. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. *General Resuscitology*. 2009;5(1):89-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>
9. 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>
10. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten S-E, Bobek I, De Hert S, Wiesethaler G, Schirmer U, von Segesser LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpati PCJ, Wouters P, Seeberger M, Schmid ER, Weder W, Follath F. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Critical Care*. 2010;14(2):201. <https://doi.org/10.1186/cc8153>
11. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996;112(1):38-51. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70176-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70176-9)
12. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *International Heart Journal*. 2015;56(2):144-149. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-231>
13. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92(5):1678-1684. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.06.017>
14. Charlson M, Krieger KH, Peterson JC, Hayes J, Isom OW. Predictors and outcomes of cardiac complications following elective coronary bypass grafting. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1999;111(6):622-632. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99130.x>
15. Hernandez-Leiva E, Dennis R, Isaza D, Umana JP. Hemoglobin and B-type natriuretic peptide preoperative values but not inflammatory markers, are associated with postoperative morbidity in cardiac surgery: a prospective cohort analytic study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;8:170. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-170>
16. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Leyderman IN, Lomivorotov VN, Cheung AT, Karaskov AM. Preoperative total lymphocyte count in peripheral blood as a predictor of poor outcome in adult cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011;25(6):975-980. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.12.006>
17. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(5):647-653. <https://doi.org/10.1093/bja/aep234>
18. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1873-1879. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.048>
19. Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;111(5):1101-1119. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181dd9516>
20. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *International Heart Journal*. 2015;56(2):144-149. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-231>
21. Sa MPBO, Nogueira JRC, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WCP, Cavalcante TCP, da Silva HTT, Santos CA, Lima ROA, Vasconcelos FP, de Carvalho Lima R. Risk factors for low cardiac output syndrome after coro-

- ary artery bypass grafting surgery. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2012;27(2):217-223. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20120037>
22. Pan W, Hindler K, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Obesity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative morbidity. *Anesthesiology*. 2006;104(3):441-447. <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00010>
 23. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Elayda MA, Pan W. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;138(4):873-879. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.019>
 24. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Lomivorotov VN, Karaskov AM. Evaluation of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Nutrition*. 2013;29(2):436-442. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.08.006>
 25. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL Jr., Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>
 26. Chen TH, Lin CL, Shih JJ, Shih JE-M, Chen C-H, Chang M-L, Chin C-H. Plasma B-type natriuretic peptide in predicting outcomes of elective coronary artery bypass surgery. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2013;29(5):254-258. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2012.09.003>
 27. Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А., Асеев В.М., Гусева О.Г., Буржунова М.Г., Рыбаков В.Ю. Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. *Общая реаниматология*. 2010;6(2):38-42.
Moroz VV, Nikiforov YuV, Krichevsky LA, Aseyev VM, Guseva OG, Burzhuonova MG, Rybakov VYu. The Significance of the Cardiac Peptide NT-proBNP in the Assessment of Risk for Myocardial Revascularization in Patients with Decreased Left Ventricular Ejection Fraction. *General Reanimatology*. 2010;6(2):38-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38>
 28. Eliasdottir SB, Klemenzon G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):182-187. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01451.x>
 29. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Гусева О.Г., Харламова И.Е., Лямин А.Ю. Применение левосимендана в кардиоанестезиологии. *Общая реаниматология*. 2011;7(4):60-66.
Krichevsky LA, Rybakov VYu, Guseva OG, Kharlamova IE, Lyamin AYU. Use of Levosimendan in Cardiac Anesthesiology. *General Reanimatology*. 2011;7(4):60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-60>
 30. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr., McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *American Heart Journal*. 1999;138(1):78-86. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70250-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70250-4)
 31. King JB, Shah RU, Sainski-Nguyen A, Biskupiak J, Munger MA, Bress AP. Effect of Inpatient Dobutamine versus Milrinone on Out-of-Hospital Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):662-672. <https://doi.org/10.1002/phar.1939>
 32. Nielsen DV, Torp-Pedersen C, Skals RK, Gerds TA, Karaliunaitė Z, Jacobsen C-J. Intraoperative milrinone versus dobutamine in cardiac surgery patients: a retrospective cohort study on mortality. *Critical Care*. 2018;22(1):51. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1969-1>
 33. Пасюга В.В., Ломivorotov В.В., Еременко А.А. Кардиопротективная инотропная терапия — возможности и перспективы применения левосимендана в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(2):70-77.
Pasyuga VV, Lomivorotov VV, Eremenko AA. Cardiac Protective Inotropic Therapy — Opportunities and Prospective of Using Levosimendan in Cardiac Surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(2):70-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-2-70-77>
 34. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, Ben-Gal T, Černý V, Cholley B, Eremenko A, Guerrero-Orriach JL, Järvelä K, Karanovic N, Kivikko M, Lahtinen P, Lomivorotov V, Mehta RH, Mušič Š, Pollesello P, Rex S, Riha H, Rudiger A, Salmenperä M, Szudi L, Tritapepe L, Wyncoll D, Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:323-326. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022>
 35. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, Cecconi M, Choi DJ, Solal AC, Christ M, Masip J, Arrigo M, Noura S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(2):147-163. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4041-5>
 36. Чернявский А.М., Несмачный А.С., Бобошко А.В., Николаев Д.А., Бобошко В.А., Эфендиев В.У., Подсосникова Т.Н., Рузматов Т.М. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: непосредственные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(1):51-58.
Chernyavsky AM, Nesmachny AS, Boboshko AV, Nikolaev DA, Boboshko VA, Efendiev VU, Podsosnikova TN, Ruzmatov TM. Surgical treatment of coronary heart disease in patients with low left ventricular ejection fraction on a working heart in conditions of artificial circulation: immediate results. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2015;19(1):51-58. (In Russ.).
 37. Марино П.Л. Интенсивная терапия. Под ред. Зильбера А.П. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010;768.
Marino PL. Intensive care. Edited by Zilber AP. Translated from English by M.: GEOTAR-Media; 2010;768. (In Russ.).
 38. Кричевский Л.А., Козлов И.А. Прогнозирование сроков нормализации сердечной функции после операций с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2007;3(6):153-156.
Krichevsky LA, Kozlov IA. Prediction of the Time of Cardiac Function Normalization after Surgery under Extracorporeal Circulation. *General Reanimatology*. 2007;3(6):153-156. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-153-156>
 39. Козлов И.А., Кричевский Л.А., Дзыбинская Е.В. Десять лет чреспищеводной эхокардиографии в отечественной кардиоанестезиологии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(3):76-81.
Kozlov IA, Krichevsky LA, Dzybinskaya EV. Ten years of transesophageal echocardiography in Russian cardioanesthesiology. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2014;18(3):76-81. (In Russ.).
 40. Гарднер Р.С., Уолкер Н.Л., Макдонаг Т.А. Сердечная недостаточность. Под ред. Терешенко С.Н. М.: МЕДПресс-Информ; 2014;316-331.
Gardner RS, Walker NL, McDonagh TA. Heart failure. Edited by Tereshchenko SN. M.: MEDpress-Inform; 2014;316-331. (In Russ.).
 41. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jacobsen C-J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1098-108. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000224>
 42. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *American Journal of Cardiology*. 2005;96(6A):47G-58G. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.021>
 43. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circulation Research*. 1975;36(1):185-196. <https://doi.org/10.1161/01.res.36.1.185>
 44. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine*. 1997;25(10):1693-1699. <https://doi.org/10.1097/00003246-199710000-00019>
 45. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H, Taenaka N, Yoshiya I, Takezawa J. Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Critical Care Medicine*. 1989;17(11):1104-1107. <https://doi.org/10.1097/00003246-198911000-00003>
 46. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Failure Reviews*. 2007;12(2):149-156. <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9014-5>
 47. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(2):290-301. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2073-4>
 48. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Böhm M, Corbalan R, DeMets D, De Marco T, Elkayam U, Gerber M, Komajda J, Liu P, Mareev V, Perrone SV, Poole-Wilson P, Roecker E, Stewart J, Swedberg K, Tendera M, Wiens B, Bristow MR, ESSENTIAL Investigators. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exer-

- cise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *European Heart Journal*. 2009;30(24):3015-3026. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp338>
49. Рыбка М.М., Лобачева Г.В. Левосимендан. Первые 10 лет в клинической практике. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):80-84. Rybka MM, Lobacheva GV. Levosimendan. The first 10 years in clinical practice. *Anesthesiology and intensive care*. 2015;60(5):80-84. (In Russ.).
 50. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *European Heart Journal*. 1998;19(4):660-668. <https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0806>
 51. Iasonidou C, Karakasis T, Vasilidou G, Rizou M, Ambatzidou F, Kapravelos N. Hemodynamic effects of the new calcium sensitizer levosimendan in cardiac surgical ICU patients. *Critical Care*. 2004;8(suppl 1):86. <https://doi.org/10.1186/cc2553>
 52. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RHG, Meyer S, Algotsson L, Wikström BG, Jörgensen K, Filipatos G, Parissis JT, González MJG, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(2):82-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.022>
 53. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhmer A, Comin-Colet J, Dickstein K, Edes I, Fedele F, Fonseca C, García-González MJ, Giannakoulas G, Iakobishvili Z, Jääskeläinen P, Karavidas A, Kettner J, Kivikko M, Lund LH, Matskeplishvili ST, Metra M, Morandi F, Oliva F, Parkhomenko A, Parissis J, Pollesello P, Pözl G, Schwinger RHG, Segovia J, Seidel M, Vrtovec B, Wikström G. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(2):360-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.111>
 54. Мерекин Д.Н., Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Киров М.Ю., Ломиворотов В.Н. Синдром низкого сердечного выброса в кардиохирургии. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(3):276-297. Merekin DN, Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Lomivorotov VN. Low cardiac output syndrome in cardiac surgery. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):276-297. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-035>

Поступила 27.07.2022

Received 27.07.2022

Принята к печати 08.08.2022

Accepted 08.08.2022

Роль неинвазивной оценки фиброза левого предсердия в улучшении стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий

© В.С. КИРИЛОВА, О.В. СТУКАЛОВА, Е.Б. МАЙКОВ

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

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца у человека. Данное нарушение ритма сердца остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти в мире. Патогенетическим механизмом, играющим роль в возникновении и поддержании ФП, становится ремоделирование миокарда левого предсердия. Фиброз предсердий — один из ключевых патогенетических факторов процесса ремоделирования. Неинвазивная оценка фиброза в предсердиях и желудочках способствует выбору оптимальной стратегии лечения и катетерной абляции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование левого предсердия, фиброз, катетерная абляция, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием.

Информация об авторах:

Кирилова В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4307-7107>

Стукалова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>

Майков Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Автор, ответственный за переписку: Кирилова В.С. — e-mail: kirilovavalentina08@gmail.com

Как цитировать:

Кирилова В.С., Стукалова О.В., Майков Е.Б. Роль неинвазивной оценки фиброза левого предсердия в улучшении стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):14–22. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703114>

The role of non-invasive assessment of left atrial fibrosis and improved strategies for the treatment of patients with atrial fibrillation

© V.S. KIRILOVA, O.V. STUKALOVA, E.B. MAYKOV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder in humans. This heart rhythm disturbance is one of the main causes of stroke, heart failure and sudden death in the world. Left atrial myocardium remodeling is essential in development and persistence of atrial fibrillation. Atrial fibrosis is one of the key pathogenic factors of remodeling process. Non-invasive assessment of atrial and ventricular fibrosis facilitates selection of optimal treatment strategies and catheter ablation.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial remodeling, fibrosis, catheter ablation, contrast-delayed magnetic resonance imaging.

Information about the authors:

Kirilova V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4307-7107>

Stukalova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>

Maykov E.B. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Corresponding author: Kirilova V.S. — e-mail: kirilovavalentina08@gmail.com

To cite this article:

Kirilova VS, Stukalova OV, Maykov EB. The role of non-invasive assessment of left atrial fibrosis and improved strategies for the treatment of patients with atrial fibrillation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):14–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703114>

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца у человека [1] и остается одной из основных причин инсульта, развития и прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [2, 3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении ФП, механизмы возникновения и поддержания ФП во многом неясны. Сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна вносят значительный вклад в патогенез ФП [4–8]. Риск развития ФП увеличивается с возрастом, может зависеть от генетических и других факторов риска [9, 10].

Ключевым патогенетическим механизмом, играющим роль в возникновении и поддержании ФП, является ремоделирование миокарда левого предсердия (ЛП). Ремоделирование определяют как комплекс электрофизиологических, клеточных и структурных изменений в миокарде предсердий. Один из ключевых патогенетических факторов процесса ремоделирования — фиброз предсердий. Выявление и количественная оценка фиброза предсердий может иметь значимую роль в качестве предиктора эффективности лечения и риска рецидива ФП. Неинвазивные методы изучения предсердного фиброза внесли существенный вклад в понимание патофизиологических механизмов ФП и разработку оптимальной стратегии лечения этой аритмии [11].

Определения дисфункции ЛП

В 2016 г. Европейским обществом кардиологов было предложено определение предсердной кардиомиопатии как любой комбинации структурных, сократительных или электрофизиологических патологических изменений в предсердиях, приводящих к их дисфункции и появлению клинически значимых симптомов [12].

Для описания кардиомиопатии предсердий была предложена патофизиологическая классификация, представленная аббревиатурой EHRAS.

Выделяются 4 класса кардиомиопатии предсердий:

I — преимущественно миоцит-зависимый тип (первичные изменения кардиомиоцитов);

II — преимущественно фибробласт-зависимый тип (фиброзные изменения миокарда);

III — смешанный миоцит-фибробласт-зависимый тип;

IV тип — обусловленный инфильтрацией неколлагеновыми отложениями.

Предполагается, что классификация может помочь в определении индивидуального подхода в лечении ФП [12, 13].

Помимо определения ремоделирования, F. Bisbal et al. было предложено определение предсердной недостаточности как «любой дисфункции предсердий (анатомической, механической, электрической и/или реологической), приводящей к нарушению работы сердца и появлению симптомов, а также ухудшающей качество жизни или ожидаемую продолжительность жизни при отсутствии значительной клапанной или желудочковой патологии» [14].

На первой стадии ремоделирования отличается начальная реакция кардиомиоцитов на различные факторы: перегрузку давлением и/или объемом, повторяющиеся эпизоды предсердных аритмических событий. В результате ремоделирования в предсердиях нарушаются электрические

процессы, сократительная функция и как исход меняется геометрия (размер и их форма) предсердий [15].

На стадии электрического ремоделирования происходит изменение электрофизиологических характеристик кардиомиоцитов, что приводит к уменьшению продолжительности потенциала действия и предсердной рефрактерности, нарушению проводимости в миокарде предсердий. Структурное ремоделирование включает в себя изменение размера, формы и архитектуры ЛП [16]. Неотъемлемой чертой структурного ремоделирования ЛП является фиброз. Развитие фиброза сопровождается повышенным риском инсульта, развитием и прогрессированием СН, уменьшает эффективность катетерной абляции [17].

F. Bisbal и соавт. рассматривают ремоделирование предсердий, предсердную кардиомиопатию и предсердную недостаточность как 3 тесно взаимосвязанных процесса, которые должны рассматриваться в качестве единого патофизиологического континуума. J.V. Guichard и соавт. подчеркивают, что ремоделирование предсердий фактически приводит к развитию кардиомиопатии предсердий с последующим прогрессированием предсердной недостаточности [13, 14].

Фиброз — основной патогенетический механизм структурного ремоделирования

Фиброз предсердий является признаком и патофизиологическим элементом структурного ремоделирования предсердий, характеризующегося активацией, пролиферацией и дифференцировкой фибробластов и последующим избыточным синтезом и нерегулярным отложением белков внеклеточного матрикса (ЕСМ). Сердечные фибробласты играют ключевую роль в формировании внеклеточного матрикса и составляют до 60% клеток сердечной мышцы. При таких патологических состояниях, как перегрузка давлением и воспаление, количество фибробластов резко увеличивается в связи с их активной дифференцировкой преимущественно в миофибробласты, обладающие большей способностью синтезировать коллаген, увеличением продукции цитокинов и хемокинов. Сердечные фибробласты в отличие от кардиомиоцитов не обладают возбудимостью. Это способствует электрическому ремоделированию вследствие появления выраженной гетерогенности ткани с преобладанием фиброза и окружающими «здоровыми» кардиомиоцитами. В свою очередь, ключевыми факторами, влияющими на пролиферацию и дифференцировку фибробластов, становятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), трансформирующий фактор роста бета-1 (ТРФбета-1), фактор роста тромбоцитов, матричные металлопротеиназы, воспаление, наличие жировой ткани, ядерные микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК).

Для ФП свойственна генетическая предрасположенность. Известны гены и полиморфизмы, связанные с ФП, которые также участвуют в процессах формирования фиброза [18].

Таким образом, фиброз предсердий представляет собой сложный многофакторный процесс, участвующий в возникновении и поддержании ФП. Учитывая последствия ремоделирования ЛП и последующей кардиомиопатии предсердий у пациентов с ФП, необходимо точное определение локализации и степень распространения фиброза. На данный момент актуальным представляется неинвазивная оценка фиброза в предсердиях и желудочках, что способствует выбору оптимальной стратегии лечения и катетерной абляции. Лучшее понимание патогенетических

аспектов возникновения и развития фиброза имеет большое клиническое значение для разработки стратегий лечения.

Неинвазивные методы оценки фиброза ЛП

В настоящее время для неинвазивной оценки фиброза ЛП используют электрокардиографию, эхокардиографию, компьютерную томографию (КТ) сердца и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием.

Электрокардиография

Самым простым неинвазивным методом оценки фиброза ЛП является электрокардиография в 12 отведениях. Были определены критерии, в основе которых лежит замедление проводимости в предсердии в зависимости от степени выраженности фиброза предсердий. А. Jadidi и соавт. установили, что продолжительность Р-волны более 150 мсек является критерием, позволяющим выделить пациентов с фиброзным субстратом, наличие которого обуславливает повышенный риск рецидива ФП после катетерной абляции [19].

Также показано, что величина конечной части Р-волны во время синусового ритма в отведении V1 $\geq 0,04$ мм/с (отношение продолжительности Р в отведении V1 и амплитуды Р в отведении V1), наряду с длительностью Р-волны ≥ 125 мс и дисперсией зубца Р ≥ 40 мс являются предикторами рецидива ФП после абляции [20].

Эхокардиография

Помимо общеизвестных методов измерения линейных размеров и объема ЛП в настоящее время используется спекл-трекинг-эхокардиография с оценкой функции ЛП [21].

Спекл-трекинг-эхокардиография была разработана для оценки функции желудочков, но в последнее время находит применение и для оценки функции предсердий. В основе методики лежит изменение продольной и поперечной деформации камеры сердца. Базовый уровень нулевой деформации устанавливается в конце диастолы левого желудочка. Модель деформации ЛП характеризуется преобладающей положительной волной, пик которой достигается в конце систолы желудочков, за которой следуют 2 отчетливые фазы спада в ранней диастоле и поздней диастоле. Модель скорости деформации ЛП характеризуется положительной волной, возникающей во время систолы желудочков, и 2 отрицательными волнами во время ранней диастолы и поздней диастолы. Систолический компонент деформации ЛП и скорости деформации в основном отражает функцию наполнения ЛП, тогда как ранний диастолический и поздний диастолический компоненты в основном отражают сократительную функцию ЛП.

Уменьшение деформации предсердий во время фазы наполнения сердечного цикла может быть ранним и неинвазивным маркером степени фиброза стенки предсердий [22]. В ряде исследований выявлена корреляция степени фиброза по данным спекл-трекинг-эхокардиографии в сопоставлении с данными МРТ сердца с отсроченным контрастированием и электроанатомическим картированием [23, 24].

Компьютерная томография сердца

Увеличение размеров ЛП рассматривается как наиболее ранний признак анатомических изменений ЛП, сопут-

ствующих формированию фиброза предсердий. По данным КТ можно оценить выраженность ремоделирования при помощи оценки размера и объема предсердий. Измерения объема ЛП, полученные при помощи КТ сердца, сопоставимы с данными, полученными с помощью МРТ сердца и 3D-эхокардиографии, и превосходят по точности данные 2D-эхокардиографии. КТ также может предоставить точную информацию об анатомии легочной вены, что хорошо коррелирует с данными МРТ.

Однако следует учитывать, что КТ не обеспечивает достаточного разрешения при сравнении с МРТ сердца, позволяющего адекватно визуализировать стенки предсердий для количественной оценки фиброза [25].

МРТ с отсроченным усилением гадолинием

Выявление фиброза предсердий и его количественная оценка осуществляются при помощи МРТ с отсроченным усилением гадолинием. Наличие и степень фиброза могут способствовать определению тактики лечения, прежде всего интервенционного [26].

МРТ сердца с отсроченным контрастированием (через 15–20 мин после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата) является «золотым стандартом» диагностики рубцового поражения миокарда левого желудочка ишемической и неишемической этиологии, определения зон некроза, рубцевания и диффузного фиброза [27].

Методика МРТ с отсроченным контрастированием основана на разной кинетике поглощения и выделения гадолиния в крови, здоровом и измененном миокарде предсердий и желудочков. Визуализация сразу после введения контрастного вещества обеспечивает оптимальные изображения для определения сегментов ЛП. Во время отсроченной визуализации контраст быстрее вымывается из здорового миокарда, но сохраняется более высокая концентрация в зоне фиброза [28].

Известно, что здоровый миокард предсердий исходно отличается большим содержанием соединительнотканых волокон по сравнению с миокардом желудочков. Такая гистологическая особенность в совокупности с небольшой толщиной стенок ЛП (1,5–3 мм) обуславливает малую контрастность между интенсивностью сигнала здорового предсердного миокарда и мелкоочаговых, диффузных зон фиброза.

МР-импульсные последовательности высокого разрешения позволяют успешно визуализировать изображения «тонкого» миокарда предсердий благодаря высокому временному и пространственному разрешению. Этой же цели служит коррекция артефактов движения предсердий в сердечном и дыхательном циклах, артефактов тока крови из легочных вен.

Обведение контуров тонкого предсердного миокарда является основой для дальнейшего успешного выявления в нем зон структурных изменений. Этот процесс трудоемкий и требует высокой точности выделения контуров предсердного миокарда и исключения артефактов и/или структур, которые можно ошибочно принять за зоны фиброза (например, аортальный клапан и нисходящая аорта, кольцо митрального клапана и коронарные артерии).

Преодолеть проблему операторской погрешности стало возможным благодаря применению объективных автоматических методик для выделения зон фиброза в предсердном миокарде. К сожалению, сегодня отсутствует единый общепризнанный подход к созданию такой методики.

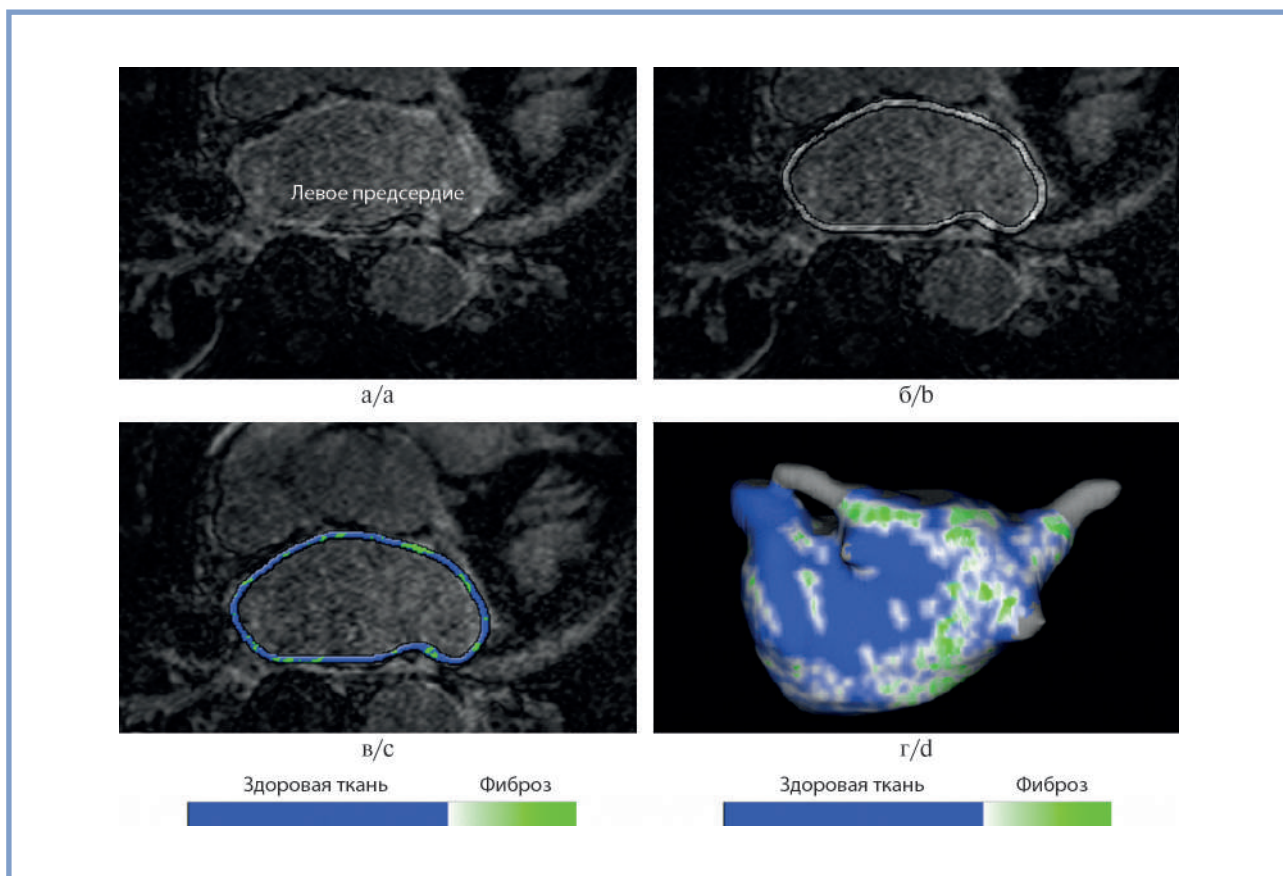


Рис. 1. Этапы получения трехмерной модели ЛП с картированными зонами фиброза.

а — МРТ с отсроченным усилением гадолинием и получение МР-изображений ЛП в аксиальной проекции; б — определение и обозначение стенки ЛП; в — обведение контуров миокарда ЛП; г — получение трехмерной модели ЛП с картированными зонами фиброза. Фиброзная ткань отображается в виде бело-зеленого цвета, здоровая ткань отображается синим цветом [31].

Fig. 1. Stages of 3D modeling of the left atrium with mapped areas of fibrosis.

а — MRI with late gadolinium enhancement and axial MR scans of the left atrium; б — designation of the left atrial wall; в — outlining the contours of the left atrium; г — 3D model of the left atrium with mapped areas of fibrosis. Note: fibrotic tissue is displayed as white-green, intact tissue is displayed as blue.

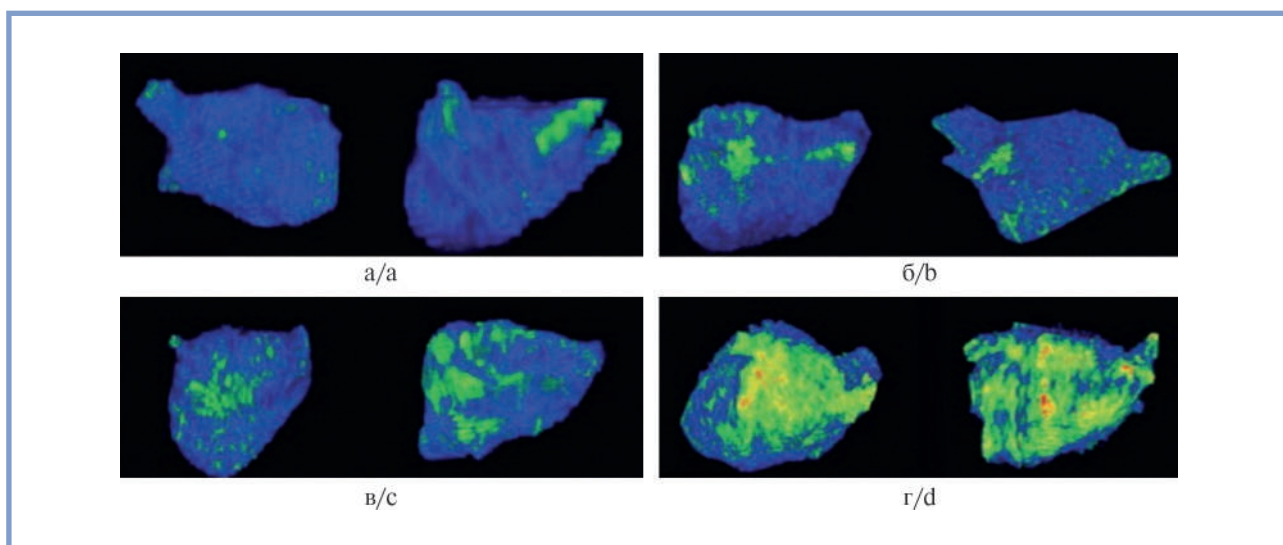


Рис. 2. Трехмерная модель ЛП, полученная при помощи МРТ с отсроченным контрастированием, с картированными зонами фиброза (ярко-зеленый цвет) на всех 4 стадиях.

а — стадия Utah 1: <5% фиброз; б — стадия Utah 2: 5—20% фиброз; в — стадия Utah 3: 20—25% фиброз; г — стадия Utah 4: >35% фиброз [32].

Fig. 2. 3D model of the left atrium (MRI with late gadolinium enhancement) with mapped areas of fibrosis (bright green) at all 4 stages.

а — Utah stage 1: fibrosis <5%; б — Utah stage 2: fibrosis 5—20%; в — Utah stage 3: fibrosis 20—25%; г — Utah stage 4: fibrosis >35%.

В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова совместно со специалистами Московского государственного университета создана специализированная программа LGE Heart Analyzer, автоматически рассчитывающая выраженность поражения миокарда предсердий, а также позволяющая строить вращающиеся трехмерные модели ЛП с картированными зонами фиброза и проводить их количественную оценку [29] (рис. 1). С использованием этой программы была впервые выполнена неинвазивная оценка фиброза предсердий в исследовании пациентов с изолированной ФП и ФП в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), пациентов с ГБ без сопутствующей

ФП, а также у здоровых добровольцев. Было выявлено наличие фиброза миокарда предсердий во всех группах, а также показано, что сочетание ФП с ГБ приводит к развитию наиболее выраженного очагового и диффузного фиброза миокарда ЛП [30].

Для количественной оценки степени фиброзного поражения ЛП была разработана шкала Utah. В ее основу легли результаты МРТ с отсроченным контрастированием у 333 больных ФП. В этой шкале был введен показатель объемной доли фиброза в миокарде ЛП, выраженной в процентах. Шкала Utah включает 4 степени: I — менее 5%, II — до 20%, III — 20—35%, IV — более 30% [32] (рис. 2).

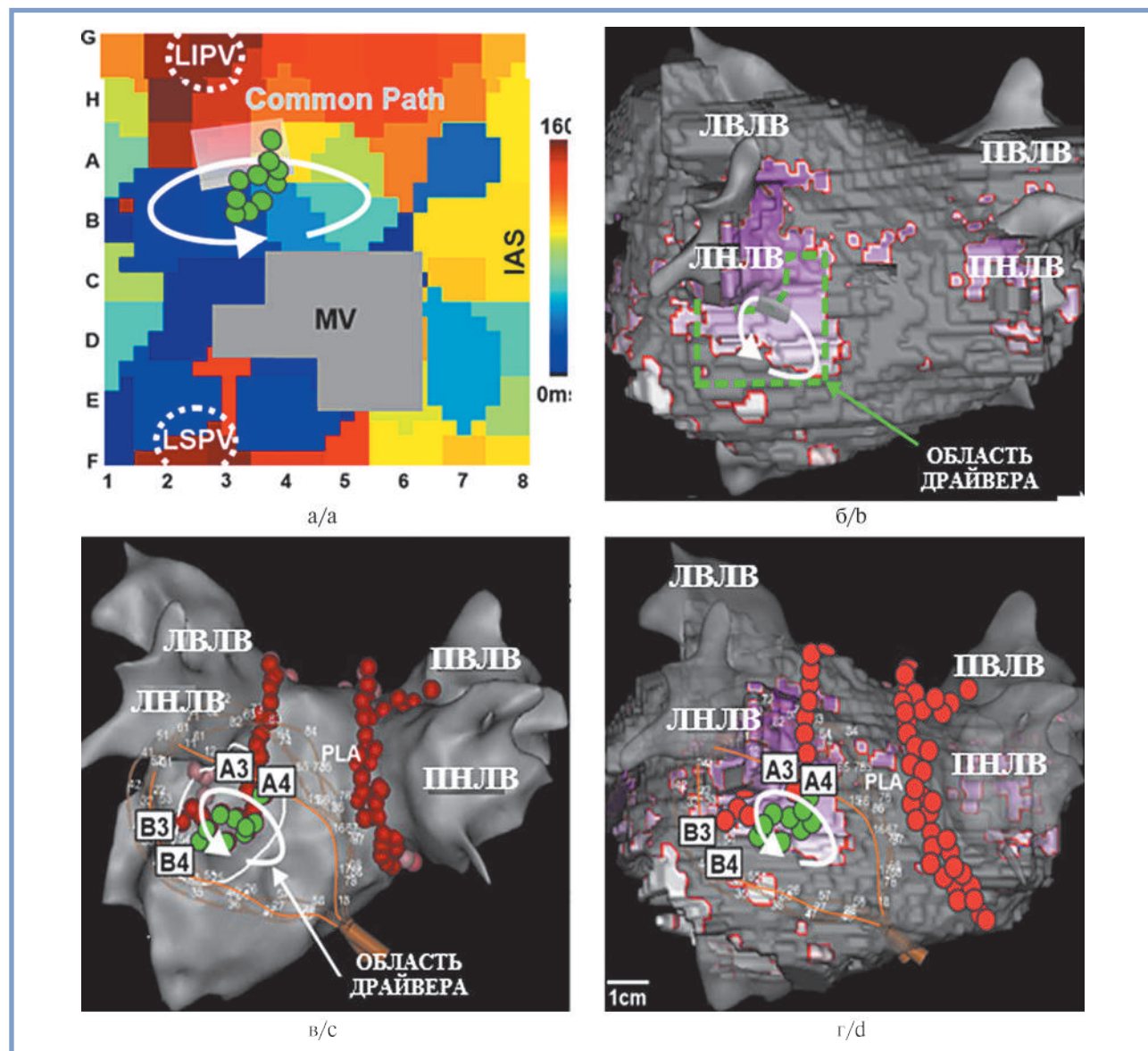


Рис. 3. Визуализация «драйвера» ФП и его абляция с помощью многоэлектродного картирования в областях с выраженным фиброзом. а — карта активации в ЛП; б — 3D-модель ЛП, полученная при помощи МРТ с отсроченным контрастированием, интегрированная с электроанатомической картой; в — 3D-электроанатомическая карта, показывающая локализацию источника ФП; г — постабляционные повреждения (зеленые точки), и положение баскет-катетера.

ПВЛВ — правая верхняя легочная вена; ПНЛВ — правая нижняя легочная вена; ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена. Красные точки обозначают последующую изоляцию легочных вен [38].

Fig. 3. Visualization of AF «driver» and its ablation with multi-electrode mapping in the areas of severe fibrosis.

a — activation map in the left atrium; б — 3D model of the left atrium (MRI with late gadolinium enhancement) integrated with electroanatomical map; в — 3D electroanatomical map showing localization of atrial fibrillation source; г — post-ablation lesions (green dots) and position of the basket catheter.

Выявление и количественная оценка фиброза ЛП, определяемая при помощи МРТ с отсроченным усилением гадолинием, имеет важное значение для стратегии лечения пациентов с ФП. Степень фиброза ЛП имеет взаимосвязь с эффективностью интервенционного вмешательства, что позволяет сформировать более четкие критерии отбора пациентов для катетерной абляции [33–36].

Установлено, что повреждения миокарда предсердий в течение первых суток после абляции, отраженные на МРТ зонами интенсивного отсроченного контрастирования, обусловлены острыми постабляционными проявлениями отека, воспаления и некроза [34].

Часть из этих зон на фоне отека и воспаления регрессирует, а другая часть трансформируется в рубцовую ткань, которую можно выявлять при помощи МРТ [35].

Крайне интересными представляются результаты исследования DECAAF (Delayed-Enhancement MRI Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation), которое выявило взаимосвязь степени выраженности фиброза ЛП и риска рецидива ФП после радиочастотной катетерной абляции [36].

В работе R.S. Oakes и соавт. также было показано, что степень распространения фиброза коррелировала с увеличением частоты рецидивов ФП через 6 мес после катетерной абляции [32].

Известно, что распространение фиброза в ЛП у пациентов с ФП неоднородно и наблюдается преимущественно по задней стенке ЛП [37]. Предполагается, что успешное лечение персистирующей ФП будет определяться технологиями, позволяющими как можно более точно идентифицировать «аритмогенный субстрат» аритмии, который не связан с патологической активностью легочных вен. В экспериментальной работе V.J. Hansen и соавт. продемонстрировано успешное устранение персистирующей формы ФП путем воздействия на микро ге-entrý в ЛП, определяемые с использованием оптического картирования в областях фиброза ЛП, визуализированных при помощи МРТ с отсроченным контрастированием (рис. 3) [38].

В недавно опубликованном многоцентровом рандомизированном исследовании DECAAF-2 сравнивались 2 стратегии катетерной абляции в связи с персистирующей ФП: изолированная изоляция легочных вен и комбинация изоляции легочной вены с абляционными воздействиями в области очагов фиброза. В результате исследования были выявлены некоторые преимущества от дополнительной абляции в области очагов фиброза у пациентов с наименее выраженным фиброзом (менее 20% от миокарда ЛП). При этом абляция областей фиброза под визуальным контролем не обеспечивала эффекта вмешательства у пациентов с исходным фиброзом III или IV стадии [26].

В последнее время появились данные о перспективах использования «расширенной» баллонной криоабляции, предусматривающей дополнительные криовоздействия в области задней стенки ЛП в дополнение к антральной части изоляции легочной вены (рис. 4) [39].

Идея так называемой расширенной криоабляции в ЛП основана на предположении, что драйверы ФП могут быть устранены без их точной электро-анатомической идентификации в условиях отсутствия технологии стабильного и точного картирования предполагаемых «источников» ФП (рис. 5).

К настоящему времени опубликованы первые положительные результаты применения МРТ с отсроченным усилением гадолинием для оценки фиброза предсердий и постабляционных повреждений ЛП. Имеющиеся данные дают основания полагать, что дальнейшее развитие этой технологии определит ее место в клинической практике и позволит совершенствовать стратегию лечения больных с ФП.

Заключение

Несмотря на имеющиеся данные, точные механизмы возникновения и поддержания ФП в настоящее время неизвестны. Предполагается, что ключевым патогенетическим компонентом этого заболевания является фиброз ЛП, который включает различные нейрогуморальные, клеточные

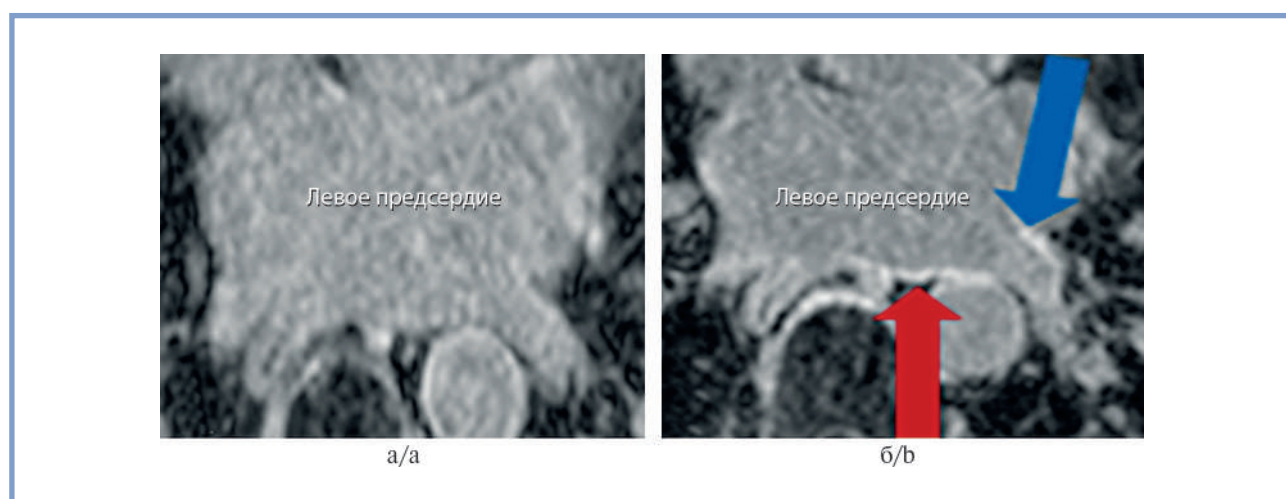


Рис. 4. МР-изображения миокарда ЛП высокого разрешения с отсроченным контрастированием до (а) и после (б) абляции.

Стрелками указаны появившиеся участки отсроченного контрастирования, соответствующие постабляционным повреждениям в области левой нижней легочной вены (синяя стрелка) и задней стенки ЛП (красная стрелка).

Fig. 4. High-resolution MRI of the left atrial myocardium with delayed contrast enhancement before (a) and after (b) ablation.

The arrows indicate the areas of delayed contrast enhancement corresponding to post-ablation lesions near the left inferior pulmonary vein (blue arrow) and posterior wall of the left atrium (red arrow).

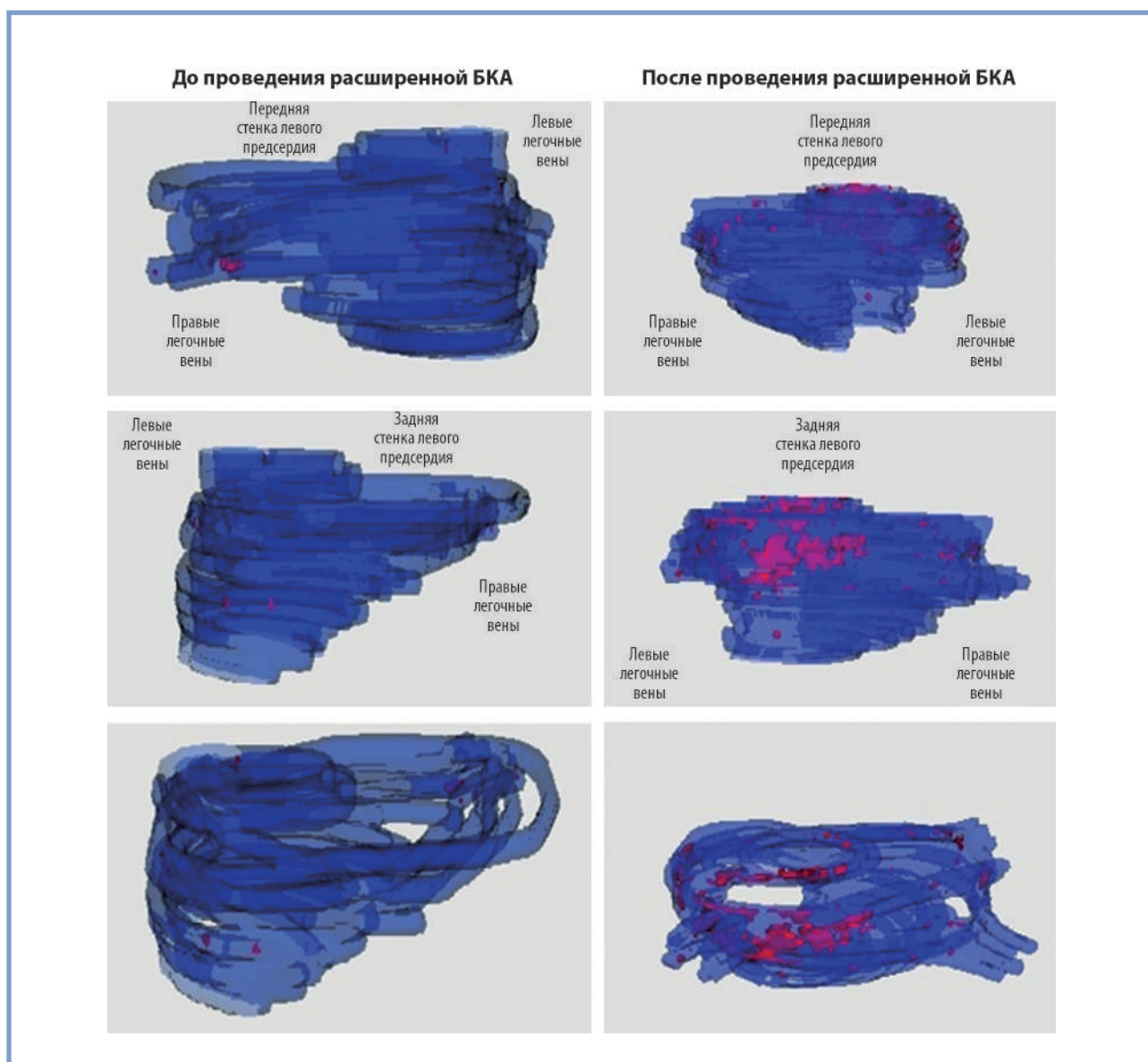


Рис. 5. Трехмерная модель ЛП с картированными зонами фиброза до и после расширенной криоабляции.

Фиброзная ткань отображается в виде красного цвета, здоровая ткань отображается синим цветом.

Расширенная криоабляция — абляция легочных вен и задней стенки ЛП.

Fig. 5. 3D model of the left atrium with mapped areas of fibrosis before and after extended cryoablation.

Fibrous tissue is displayed as red, intact tissue is displayed as blue.

Extended cryoablation — ablation of the pulmonary veins and the posterior wall of the LA.

и молекулярные механизмы. Неинвазивные методы исследования внесли значительный вклад в понимание патофизиологических механизмов ФП и разработку оптимальной стратегий лечения.

Детальное изучение характеристик предсердного фиброза при ФП позволит более точно определить влияние

фиброза на электрофизиологические изменения в предсердиях, клиническое течение ФП, эффективность антиаритмической терапии и интервенционных методов лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind M-SV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kis-

sela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD,

- Roth GA, Sampson U-KA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS and On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):56-528.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659
2. Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, Piot O, Chugh SS, Albert CM, Marjion E. Association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: pathophysiological and epidemiological insights. *Circulation Research*. 2020;127(2):301-309.
https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316756
 3. Essa H, Hill AM, Lip GY. Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2021;13(1):243-255.
https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.003
 4. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circulation Research*. 2018;122(2):352-368.
https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402
 5. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(5):501-511.
https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004
 6. Tomasdotir M, Held C, Hadziiosmanovic N, Westerbergh J, Lindbäck J, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP, Engdahl J, Granger CB, Koenig W, Manolis AJ, Oldgren J, Stewart RAH, Svennberg E, Vinereanu D, White HD, Siegbahn A, Wallentin L, Hijazi Z. Risk markers of incident atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *American Heart Journal*. 2021;233:92-101.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.12.016
 7. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2016;354:i4482.
https://doi.org/10.1136/bmj.i4482
 8. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148(4):945-952.
https://doi.org/10.1378/chest.15-0229
 9. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(5):837-850.
https://doi.org/10.1160/TH16-11-0825
 10. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(20):e009884.
https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009884
 11. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *European Heart Journal*. 2020;41(10):1123-1131.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz786
 12. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32:247-278.
https://doi.org/10.1093/europace/euw161
 13. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):756-765.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.033
 14. Bisfal B, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):222-232.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.013
 15. Hoit BD. Left atrial remodeling: more than just left atrial enlargement. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(2):e006036.
https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006036
 16. Tzeis S, Asvestas D, Vardas P. Atrial fibrosis: translational considerations for the management of AF patients. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(1):37.
https://doi.org/10.15420/aer.2018.79.3
 17. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, Calkins H, Nazari-an S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):e002769.
https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002769
 18. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4430.
https://doi.org/10.3390/jcm10194430
 19. Jadidi A, Müller-Edenborn B, Chen J. The duration of the amplified sinus-P-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(4):531-543.
https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.12.001
 20. German DM, Kabir M M, Dewland T A, Henrikson CA, Tereshchenko LG. Atrial fibrillation predictors: importance of the electrocardiogram. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(1):20-29.
https://doi.org/10.1111/anec.12321
 21. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: a useful index in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:208-213.
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.197
 22. Tan TC, Koutsogeorgis ID, Grapsa J, Papadopoulos C, Katsivas A, Nihoyannopoulos P. Left atrium and the imaging of atrial fibrosis: catch it if you can! *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(9):872-881.
https://doi.org/10.1111/eci.12305
 23. Pilichowska-Paszkiel E, Baran J, Sygitowicz G, Sikorska A, Stec S, Kułakowski P, Zaborska B. Noninvasive assessment of left atrial fibrosis. Correlation between echocardiography, biomarkers, and electroanatomical mapping. *Echocardiography*. 2018;35(9):1326-1334.
https://doi.org/10.1111/echo.14043
 24. Laish-Farkash A, Perelshtein Brezinov O, Valdman A, Tam D, Rahkovich M, Kogan Y, Marincheva G. Evaluation of left atrial remodeling by 2D-speckle-tracking echocardiography versus by high-density voltage mapping in patients with atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(2):305-315.
https://doi.org/10.1111/jce.14837
 25. De Sensi F, Penela D, Soto-Iglesias D, Berrueto A, Limbruno U. Imaging Techniques for the Study of Fibrosis in Atrial Fibrillation Ablation: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2277.
https://doi.org/10.3390/jcm10112277
 26. Marrouche NF, Greene T, Dean JM, Kholmovski EG, Boer LM, Mansour M, Calkins H, Marchlinski F, Wilber D, Hindricks G, Mahnkopf C, Jais P, Sanders P, Brachmann J, Bax J, Dagher L, Wazni O, Akoum N. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(4):916-924.
https://doi.org/10.1111/jce.14957
 27. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V, Moon JC. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(2):150-156.
https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.11.015
 28. Croisille P, Revel D, Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside. *European Radiology*. 2006;16(9):1951-1963.
https://doi.org/10.1007/s00330-006-0244-z
 29. Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Голицын С.П., Терновой С.К. Патент на изобретение RU 2549825 C1, 27.04.2015. Stukalova OV, Aparina OP, Parkhomenko DV, Mironova NA, Golitsyn SP, Ternovoy SK. Invention patent RU 2549825 C1, 27.04.2015. (In Russ.).
 30. Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Терновой С.К. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2014;4(4):7-15. Stukalova OV, Aparina OP, Parkhomenko DV, Ternovoy SK. Evaluation of left atrial structural changes of myocardium in patients with atrial fibrillation using late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(4):7-15. (In Russ.).
 31. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European Heart Journal*. 2017;38(1):14-19.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514
 32. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J,

- McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-1767.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877>
33. Akoum N, McGann C, Vergara G, Badger T, Ranjan R, Mahnkopf C, Kholmovski E, Macleod R, Marrouche N. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(1):44-50.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02140.x>
34. McGann C, Kholmovski E, Blauer J, Vijayakumar S, Haslam T, Cates J, DiBella E, Burgon N, Wilson B, Alexander A, Prastawa M, Daccarett M, Vergara G, Akoum N, Parker D, MacLeod R, Marrouche N. Dark regions of no-reflow on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging result in scar formation after atrial fibrillation ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(2):177-185.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.008>
35. Badger TJ, Oakes RS, Daccarett M, Burgon NS, Akoum N, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, Adjei-Poku Y, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Di Bella EV, MacLeod RS, Marrouche NF. Temporal left atrial lesion formation after ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;6(2):161-168.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.042>
36. 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 Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506.
<https://doi.org/10.1111/jce.12650>
37. Benito EM, Cabanelas N, Nuñez-García M, Alarcón F, Figueras I, Ventura RM, Soto-Iglesias D, Guasch E, Prat-Gonzalez S, Perea RJ, Borràs R, Butakoff C, Camara O, Bisbal F, Arbelo E, Tolosana JM, Brugada J, Bermejo A, Mont L. Preferential regional distribution of atrial fibrosis in posterior wall around left inferior pulmonary vein as identified by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(12):1959-1965.
<https://doi.org/10.1093/europace/euy095>
38. Hansen BJ, Zhao J, Helfrich KM, Li N, Iancau A, Zolotarev AM, Zakharin SO, Kalyanasundaram A, Subr M, Dastagir N, Sharma R, Artiga EJ, Salgia N, Houmsse MM, Kahaly O, Janssen PML, Mohler PJ, Mokadam NA, Whitson BA, Afzal MR, Simonetti OP, Hummel JD, Fedorov VV. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(19):e017789.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017789>
39. Aryana A, Baker J H, Ginic MAE, Pujara DK, Bowers MR, O'Neill PG, Ellenbogen KA, Di Biase L, d'Avila A, Natale A. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: a multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1121-1129.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.014>

Поступила 01.07.2022

Received 01.07.2022

Принята к печати 08.07.2022

Accepted 08.07.2022

Сосудистые доступы к правым отделам сердца и легочным артериям: современное состояние вопроса

© Т.С. КУРОПИЙ, Н.М. ДАНИЛОВ, Ю.Г. МАТЧИН

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

Резюме

Вмешательства на правых отделах сердца и легочных артериях широко распространены в современной кардиологии и выполняются как для инвазивного мониторинга состояния гемодинамики пациента при различных сердечно-сосудистых патологиях, так и в качестве лечебных процедур. Центральные вены широко используются для доступа при таких вмешательствах, однако имеют ряд ограничений и технических сложностей при катетеризации. Альтернативным доступом являются вены верхних конечностей, которые имеют преимущества перед центральными венами благодаря простоте их катетеризации и скорости выполнения гемостаза. В работе представлены систематизированные литературные данные об использовании вен верхних конечностей в качестве оперативного доступа, описана анатомия, а также технические аспекты пункции и катетеризации этих сосудов.

Ключевые слова: кубитальные вены, вены верхних конечностей, катетеризация правых отделов сердца, транслюминальная легочная ангиопластика, легочная гипертензия, хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия.

Информация об авторах:

Куропий Т.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6916-4845>

Данилов Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Матчин Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Автор, ответственный за переписку: Куропий Т.С. — e-mail: tima_krpy@mail.ru

Как цитировать:

Куропий Т.С., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. Сосудистые доступы к правым отделам сердца и легочным артериям: современное состояние вопроса *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):23–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703123>

Vascular accesses for right heart interventions: state of the art

© T.S. KUROPII, N.M. DANILOV, YU.G. MATCHIN

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Right heart and pulmonary artery interventions are common in cardiology and used for invasive hemodynamic monitoring and treatment in patients with various cardiovascular diseases. Central veins are commonly used as access sites for these procedures. However, they have some limitations and technical complications following catheterization. Upper extremity veins appear to be an alternative approach that have several advantages over central veins due to simplicity of catheterization and hemostasis. This systematic review is devoted to upper extremity veins as access sites for invasive procedures, anatomical features and technical aspects of puncture and catheterization.

Keywords: cubital veins, upper extremity veins, right heart catheterization, balloon pulmonary angioplasty, pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Information about the authors:

Kuropii T.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6916-4845>

Danilov N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Matchin Y.G. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Corresponding author: Kuropii T.S. — e-mail: tima_krpy@mail.ru

To cite this article:

Kuropii TS, Danilov NM, Matchin YG. Vascular accesses for right heart interventions: state of the art. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703123>

Введение

Интерес к венам верхних конечностей (ВК), включая медиальную подкожную вену (МПВ), латеральную подкожную вену (ЛПВ) и кубитальную вену (КВ), как к оперативному доступу к правым отделам сердца и легочным артериям (ЛА) активно возрастает в течение последних лет. Традиционными сосудистыми доступами для данных вмешательств в настоящее время являются центральные вены: подключичная (ПВ), бедренная (БВ) и внутренняя яремная (ВЯВ). Катетеризации центральных вен и выполнение процедуры с их использованием сопряжены с повышенным риском развития доступ-ассоциированных осложнений [1]. Стоит отметить, что большинство пациентов с показаниями для вмешательства на правых отделах сердца и ЛА получают антикоагулянтную терапию, что повышает риск развития геморрагических доступ-ассоциированных осложнений [2]. Таким образом, по аналогии с радиальным доступом, практически заменившим феморальный доступ при коронарных вмешательствах, вены ВК все чаще стали рассматриваться в качестве альтернативы центральным венам.

В настоящий момент доказательная база касательно безопасности и эффективности использования вен ВК в сравнении с центральными венами ограничена лишь небольшим количеством исследований с малой выборкой пациентов. Однако имеющиеся данные позволяют судить о преимуществе вен ВК, использование которых ассоциируется со снижением частоты доступ-ассоциированных осложнений, лучевой нагрузки, продолжительности процедуры и госпитализации, а также большим комфортом для пациента и персонала.

Вмешательства на правых отделах сердца и легочных артериях в современной кардиологии

Широко распространенной диагностической процедурой является катетеризация правых отделов сердца (КПОС). Цель вмешательства — инвазивная манометрия в различных отделах малого круга кровообращения и получение показателей, характеризующих гемодинамику пациента: сердечный выброс, сердечный индекс, среднее давление в ЛА, легочное сосудистое сопротивление, давление заклинивания ЛА, а также давление в правом предсердии (ПП) и правом желудочке (ПЖ). Процедура широко используется для мониторинга состояния пациентов с острой сердечной недостаточностью, а также различными видами легочной гипертензии (ЛГ), позволяя провести дифференциальную диагностику между различными подгруппами заболевания, оценить ответ на медикаментозную терапию и стратификацию риска [3, 4].

Широкое применение в клинической практике получил интервенционный метод лечения неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ: транслюминальная легочная ангиопластика (ТЛА). В ходе процедуры выполняется селективная катетеризация сегментарных ветвей ЛА, проводник заводится в дистальные отделы сосуда и осуществляется баллонная ангиопластика пораженных участков. Восстановление кровотока в сосудах после ТЛА способствует их положительному ремоделированию и, как следствие, постепенной нормализации гемодинамики пациента [5].

Осложнения вмешательств на легочных артериях

КПОС является относительно безопасной процедурой и осложнения, ассоциированные с ее проведением, встречаются не так часто, однако могут быть жизнеугрожающими.

Особенно подвержены неблагоприятным событиям пациенты с гипокоагуляцией вследствие получаемой терапии. Все осложнения можно формально разделить на две категории: доступ-ассоциированные и общие. К первой категории относятся: формирование крупных гематом, артериовенозных фистул, аневризм и псевдоаневризм, тромбоз целевых вен, повреждение артерии при пункции, а также пневмоторакс. По результатам крупного исследования, включающего данные 7218 катетеризаций, именно доступ-ассоциированные осложнения лидируют в структуре осложнений такой процедуры. Тогда как общие осложнения наблюдались лишь в 0,3% случаев. Общие осложнения представлены перфорацией ПП или ПЖ, повреждением трикуспидального клапана, нарушениями ритма сердца, эпизодами гипотонии, разрывом ЛА с возможным формированием псевдоаневризмы, а также поломкой катетера Сван—Ганца при манипуляциях в правых отделах сердца [6].

Профиль осложнений процедуры ТЛА существенно отличается от других вмешательств на правых отделах сердца и ЛА. Наиболее часто встречаются специфические осложнения, такие как реперфузионное повреждение легких (12,9% (95% ДИ: 7,7—18,2%)) и повреждения ЛА проводником (5,3% (95% ДИ: 3,3—7,2%)) [7, 8]. Стоит отметить, что в настоящий момент отсутствуют структурированные данные о частоте использования тех или иных сосудов в качестве операционного доступа, а также частоте доступ-ассоциированных осложнений при ТЛА. Однако большинство авторов упоминают, что чаще всего используют доступ через БВ. Учитывая, что техника катетеризации центральных вен при ТЛА не отличается от таковой при проведении КПОС, возможно экстраполировать данные о частоте доступ-ассоциированных осложнений при проведении диагностических вмешательств на процедуру легочной ангиопластики.

Центральные вены в качестве оперативного доступа

Среди центральных вен наиболее часто в качестве оперативного доступа к правым отделам сердца используется ВЯВ — 72,7%, далее следует БВ — 12,3% и ПВ — 0,3% [1].

Типичным местом для пункции ВЯВ является промежуток между передней (грудиной) и задней (ключичной) головками грудино-ключично-сосцевидной мышцы — так называемый треугольник Седилота [9]. При катетеризации вены по анатомическим ориентирам прокол кожи осуществляется в вершине треугольника и далее игла направляется в сторону ипсилатеральной груди пациента. Процедура катетеризации ВЯВ несет риск осложнений, некоторые из которых (развитие гематомы, случайная пункция артерии, повреждение нерва) встречаются при пункции любой центральной вены, однако такие осложнения, как гемоторакс, гемоперикард, пневмоторакс и развитие синдрома Горнера специфичны для данной анатомической зоны [10]. Существенно снизить частоту осложнений при пункции ВЯВ помогает использование УЗИ-контроля, что было продемонстрировано в крупном метаанализе: 4,0% против 13,5% в группе анатомических ориентиров: ОР (95% ДИ) 0,29 (0,17—0,52) [11].

Пункция и катетеризация ПВ осуществляются из двух основных доступов: подключичного и надключичного. В первом случае прокол кожи выполняется в подключичной ямке и далее игла продвигается через узкий промежуток между ключицей и реберно-ключичной связкой, который располагается в области медиальной части первого ребра [12]. При пункции из надключичного доступа иглы

вводится на 1 см латерально от задней (ключичной) головки грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Далее игла направляется к нижней части ипсилатерального грудино-ключичного сустава [13]. Среди всех центральных вен ПВ ассоциируется с наибольшим числом осложнений, которые представлены пункцией артерии, развитием гематомы, пневмоторакса и гемоторакса [14]. Выполнение УЗИ-навигации во время пункции ассоциируется со снижением частоты всех осложнений в сравнении с использованием только анатомических ориентиров (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,41—0,69) [15].

Другой широко используемой для катетеризации центральной веной является БВ. Типичная точка ее пункции — место на две фаланги пальцев ниже паховой складки и на одну фалангу медиальной места пульсации общей бедренной артерии [16]. Следует отметить широкую вариабельность положения БВ относительно артериального сосуда. В ряде случаев вена может проходить непосредственно за бедренной артерией, что делает выполнение ее пункции без УЗИ-контроля крайне затруднительным. Таким образом, УЗИ-навигация значительно увеличивала частоту успеха (89,0% против 78,9%; ОР (95% ДИ) 1,11 (1,00—1,23)) и частоту успешной катетеризации с первой попытки (85,0% против 48,7%; ОР (95% ДИ) 1,73 (1,34—2,22)) в группах УЗИ-контроля и анатомических ориентиров соответственно [17].

Анатомия вен верхних конечностей

Отток крови от ВК происходит по двух основным венозным системам: глубоким и подкожным венам.

Подкожная система представлена двумя крупными венозными стволами: ЛПВ (*vena Cephalica*), дренирующая кровь латеральной (лучевой) стороны и МПВ (*vena Basilica*), идущая медиально (рис. 1). ЛПВ на плече находится латерально от бицепса и после прободения фасции проходит между дельтовидной и большой грудной мышцами, где и сливается с подмышечной веной. Отмечаются также анатомические варианты дренирования ЛПВ в наружную или внутреннюю яремную, а также ПВ [18]. МПВ дренируется в плечевую либо подмышечную вены, причем слияние данных сосудов может происходить уже на уровне средней трети плеча. В редких случаях МПВ полностью отсутствует и отток крови в этих случаях наблюдается через доминантную систему ЛПВ или по глубоким венам [19]. В ряде случаев дренирование крови происходит также в срединную вену предплечья (СВП), топография которой является крайне вариабельной. Сосуд проходит между МПВ и ЛПВ и собирает кровь от передней поверхности предплечья, соединяясь на уровне локтевой ямки с КВ (рис. 2). Существующие на настоящий момент классификации строения венозной системы ВК чаще всего базируются на взаимном расположении ЛПВ, МПВ, СВП и КВ [20].

Система глубоких вен ВК представлена на предплечье парными лучевыми и локтевыми венами, которые идут одним курсом с одноименными артериями. В месте своего слияния, на уровне локтевой ямки или немного дистальнее, лучевые и локтевые образуют плечевую вену, которая далее принимает в себя крупные подкожные венозные стволы и продолжается в подмышечную вену [21].

Существует несколько врожденных аномалий развития венозной системы ВК. Персистирующая левая верхняя полая вена (ПЛВПВ), встречающаяся у 0,5—4% пациентов, часто становится случайной находкой при различных ви-

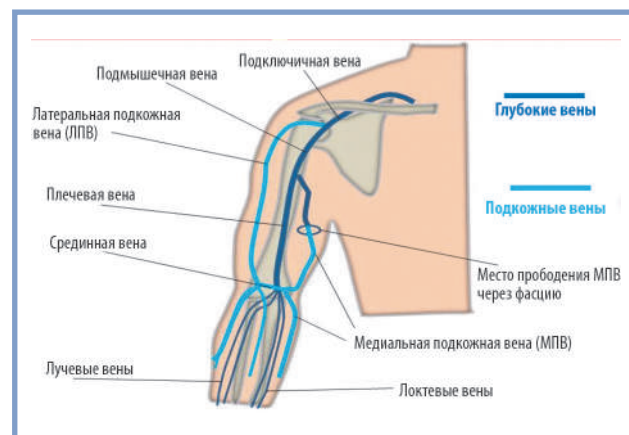


Рис. 1. Схематическое изображение анатомии вен верхних конечностей.

Иллюстрация: <https://ultrasoundregistryreview.com/vascularTrial.html> (изменено).

Fig. 1. Scheme of anatomy of upper extremity veins.

Illustration: <https://ultrasoundregistryreview.com/vascularTrial.html> (modified).

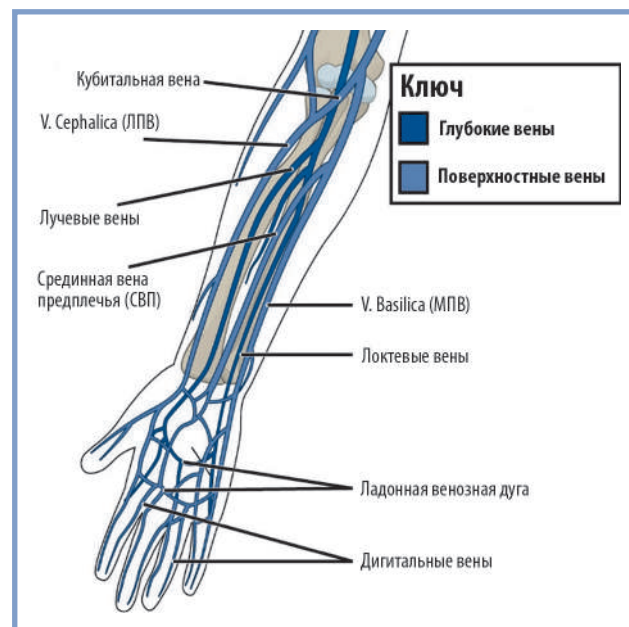


Рис. 2. Анатомия глубоких и поверхностных венозных систем предплечья.

ЛПВ — латеральная подкожная вена. МПВ — медиальная подкожная вена. Иллюстрация: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/20-5-circulatory-pathways> (изменено).

Fig. 2. Anatomy of deep and superficial forearm veins.

ЛПВ — lateral saphenous vein. МПВ — medial saphenous vein. Illustration: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/20-5-circulatory-pathways> (modified).

дах визуализации сердца или при интервенционных вмешательствах. Дренирование крови из ПЛВПВ происходит в коронарный синус или в редких случаях в ЛП [22]. Другая врожденная аномалия строения венозной системы, которая может осложнить проведение катетера, — это острый угол слияния правой и левой плечеголовных вен в месте образования ВПВ. При таком анатомическом варианте проведение катетера из вен левой ВК может осложниться

повреждением сосудистой стенки, перфорацией ВПВ или левой плечеголовной вены [23].

Помимо врожденных аномалий существуют приобретенные нарушения нормальной анатомии венозной системы ВК. Частой причиной чрезмерного развития коллатеральных сосудов, которые могут существенно усложнить проведение катетера, является предшествующая травма плечевой кости. Зачастую ранее выполненные вмешательства, такие как установка электрокардиостимулятора и КПОС, могут стать причиной повреждения сосуда с последующим развитием тромбоза, что также способствует развитию коллатеральных путей оттока и затрудняет проведение новых процедур через данный сосудистый доступ [24].

Технические аспекты катетеризации вен верхних конечностей

Целевой веной для катетеризации и последующего вмешательства является МПВ в связи с тем, что она имеет более прямолинейный ход в отличие от ЛПВ. Как правило, первичная катетеризация вены проводится средним медицинским персоналом до того, как пациент поступает в операционный блок. Далее на операционном столе обрабатывается место установки периферического катетера и выполняется ангиография целевого сосуда. В случае, когда венозный сосуд имеет достаточный размер, а также отсутствуют препятствия для проведения проводников и катетеров через его просвет (выраженная извитость, тромбоз и др.), осуществляется местная анестезия, в просвет вводится проводник размером 0,018". Далее периферический катетер заменяется на стандартный лучевой интродьюсер диаметром 6Fr, через который проводится катетер в правые отделы сердца [25].

В случаях, когда предоперационная установка катетера не удается из-за отсутствия видимых вен в антикубитальной области или сосуд не подходит для вмешательства по результатам ангиографии, выполняется пункция и катетеризация вены в операционной. Для упрощения навигации оператор может использовать модифицированные техники пункции, такие как пункция под контролем ультразвука или под контролем флюороскопии.

При использовании УЗИ-навигации наложение жгута является необязательным условием, хотя и может упростить выполнение процедуры, приводя к расширению венозных сосудов. УЗИ-контроль позволяет катетеризировать как подкожные, так и глубокие вены, однако глубина залегания последних может быть больше, чем длина стандартной пункционной иглы [26, 27]. УЗИ-контроль существенно упрощает процедуру, способствуя частоте успеха пункции до 96–98% [28].

При пункции под контролем флюороскопии на верхнюю треть плеча накладывается жгут или манжетка от тонометра, затем через ранее установленный дистально венозный катетер производится введение контраста, который задерживается в венах на уровне локтевой ямки, проксимальной и средней третях плеча. Далее под контролем флюороскопии производится пункция заполненной контрастом вены, в том числе глубокой, и жгут снимается с плеча [29].

Оценка данных клинических исследований

В своей работе N. Nagwani и соавт. ретроспективно сравнили данные 1 130 катетеризаций, проведенных у 276 пациентов. В 768 случаях для доступа использовалась ВЯВ, в 262 — вены ВК. Пункция ВЯВ осуществлялась под кон-

тролем ультразвука. Среднее время флюороскопии было выше в группе доступа через вены ВК ($3,43 \pm 3,81$ мин против $4,99 \pm 5,15$ мин, $p < 0,01$), однако все 7 (0,6%) осложнений, наблюдавшихся в рамках исследования, произошли в группе доступа через ВЯВ [30].

В другом крупном исследовании ретроспективному анализу подверглись данные 1007 КПОС, 895 (88,9%) из которых выполнялись доступом через вены ВК и 112 (11,1%) доступом через БВ. Конечными точками, отражавшими эффективность доступа, были длительность процедуры, продолжительность катетеризации, длительность флюороскопии и радиационная нагрузка. Безопасность была отражена частотой перипроцедурных осложнений. В группе доступа через вены ВК наблюдалась меньшая продолжительность процедуры и флюороскопии в сравнении с доступом через БВ ($p < 0,001$ для обоих параметров). Частота осложнений, а именно развития гематомы в области целевого сосуда, была выше в группе доступа через БВ [2].

В исследовании S. Shah и соавт. ретроспективному анализу подверглись данные 272 процедур КПОС, большинство из которых (62%) выполнялись пациентам с различными формами ЛГ. В 1-й группе вмешательства проводились через центральные вены (БВ, ВЯВ, ПВ) — 166 процедур, во 2-й группе использовались вены ВК — 106 процедур. Использование КВ ассоциировалось с меньшим временем флюороскопии ($3,32 \pm 0,56$ мин против $4,57 \pm 0,9$ мин), и, как следствие, с меньшей лучевой нагрузкой (119 ± 90 мГр против 170 ± 88 мГр). Осложнения, представленные случайной пункцией артерии и развитием гематомы в месте доступа, наблюдались только в группе центральных вен (3%). Частота успеха доступа достоверно не различалась между группами: 159 (96%) против 96 (91%), $p = 0,12$ [31].

Сравнение эффективности вен ВК и БВ проводили S.H. Lee et al. Были ретроспективно проанализированы данные 132 КПОС: 37 выполнялись через вены ВК, 95 — через БВ. Частота осложнений и длительность процедуры существенно не различались между группами. Однако срок активизации пациента после окончания процедуры оказался существенно короче в группе доступа через вены ВК: 0 против $201,2 \pm 48,1$ мин; $p < 0,01$ [32]. Данное исследование показывает важную особенность применения венозного доступа через вены ВК: отсутствие необходимости в длительной ручной компрессии сосуда и возможности ранней активизации пациента, которая в большинстве случаев происходит сразу после вмешательства.

Схожие результаты получены в другом исследовании, в котором ретроспективно оценивались данные 397 пациентов, которым выполнялись КПОС через вены ВК ($n = 170$) и БВ ($n = 209$). Длительность использования флюороскопии ($8,5 \pm 6,8$ мин против $12,8 \pm 8,4$ мин, $p < 0,01$), лучевая нагрузка ($64,1 \pm 60$ Гр*см² против $108,5 \pm 71,6$ Гр*см², $p < 0,01$) и время до активизации ($42,6 \pm 14,2$ мин против 175 ± 65 мин, $p < 0,01$) были ниже в группе кубитального доступа. Авторы отмечают, что сокращение сроков активизации пациента и пребывание его в стационаре снижает как нагрузку на персонал больницы, так и на стоимость лечения [33].

В недавнем исследовании были проанализированы данные 159 КПОС у пациентов с ЛГ. Ретроспективной оценке подлежали две группы пациентов: с доступом через вены ВК ($n = 124$) и с доступом через БВ ($n = 35$). Выполнение вмешательства через вены ВК ассоциировалось со значительным укорочением средней длительности процедуры: 53 мин против 80 мин, $p < 0,01$. Однако частота успеха досту-

па в 1-й группе составила 81% (100/124 вмешательств), тогда как во 2-й группе доступ был успешен в 97% случаев [34].

N.M. Danilov и соавт. ретроспективно оценивали данные 64 процедур ТЛА, которые были выполнены у 19 пациентов в период с 2015 по 2017 г. В качестве первичного оперативного доступа у всех пациентов использовались вены ВК. Частота успеха выполнения процедуры — 87,5%. В 12,5% случаев был необходим кроссовер оперативного доступа, и далее процедура успешно продолжалась через БВ. Доступ-ассоциированных осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось ни у одного пациента [35].

Заключение

Выбор доступа является ключевым звеном эффективного и безопасного проведения процедуры. Использование вен ВК является многообещающей опцией для пациентов, которым предстоит вмешательство на правых отделах сердца и ЛА.

Опубликованные результаты клинических исследований являются ограниченными и зачастую представляют отражение процесса обучения операторов использованию нового сосудистого доступа. Однако даже эти данные позволяют судить о перспективах метода: снижении числа доступ-ассоциированных осложнений, уменьшении лучевой нагрузки, повышении комфорта пациента, ранней послеоперационной мобилизации.

С накоплением опыта использования данного доступа в клинической практике, возможно апробация его применения при структурных патологиях сердца и аритмологических вмешательствах. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вен ВК, а именно проведение крупных рандомизированных исследований с центральными венами в качестве группы сравнения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2546-2552. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061>
- Roule V, Ailem S, Legallois D, et al. Antecubital vs Femoral Venous Access for Right Heart Catheterization: Benefits of a Flashback. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(12):1497.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.04.026>
- Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, et al. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(5):364-371. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.03.004>
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Ed)*. 2016;69(2):177. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.002>
- Khan MS, Amin E, Memon MM, et al. Meta-analysis of use of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2019;291:134-139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.051>
- Chen Y, Shlofmitz E, Khalid N, et al. Right Heart Catheterization-Related Complications: A Review of the Literature and Best Practices. *Cardiology in Review*. 2020;28(1):36-41. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000270>
- Kalra R, Duval S, Thenappan T, et al. Comparison of Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Vasodilators for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):8870. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65697-4>
- Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>
- Tokumine J, Nitta K, Teruya K, et al. Ultrasound-guided internal jugular venipuncture by short-axis approach in 203 cases at the University of the Ryukyus Hospital (in Japanese with English abstract). *Japan Society for Clinical Anesthesia*. 2008;28:439-446. <https://doi.org/10.2199/jjsca.28.439>
- Cook TM. Litigation related to central venous access by anaesthetists: an analysis of claims against the NHS in England 1995—2009. *Anaesthesia*. 2011;66(1):56-57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06569.x>
- Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1(1):CD006962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006962.pub2>
- Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for safe central venous catheterization and management 2017. *Journal of Anesthesia*. 2020;34(2):167-186. <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02702-9>
- Bai XM, Wang J, Zhou Y, et al. Totally implantable venous access devices: The supraclavicular percutaneous approach and early complications. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 16(7):1575-1581.
- Zhou YH, Jiang WS, Shao JW, et al. Risk factors for inadvertent arterial puncture during subclavian vein catheterization. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(20):10612-10618. https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23419
- Lalu MM, Fayad A, Ahmed O, et al. Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Ultrasound-Guided Subclavian Vein Catheterization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2015;43(7):1498-1507. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000973>
- Brescia F, Pittiruti M, Ostroff M, Biasucci DG. Rapid Femoral Vein Assessment (RaFeVA): A systematic protocol for ultrasound evaluation of the veins of the lower limb, so to optimize the insertion of femorally inserted central catheters. *Journal of Vascular Access*. 2021;22(6):863-872. <https://doi.org/10.1177/1129729820965063>
- Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1(1):CD011447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011447>
- Sadeghi A, Mehr S, Esfandiari M, et al. Variation of the cephalic and basilic veins: A case report. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2017;9(4):232-234.
- Singh SP, Ekandem GJ, Bose S. A study of the superficial veins of the cubital fossa in Nigerian subjects. *Acta Anatomica*. 1982;114(4):317-320. <https://doi.org/10.1159/000145603>
- Mikuni Y, Chiba S, Tonosaki Y. Topographical anatomy of superficial veins, cutaneous nerves, and arteries at venipuncture sites in the cubital fossa. *Anatomical Science International*. 2013;88(1):46-57. <https://doi.org/10.1007/s12565-012-0160-z>
- Waheed O, Sharma A, Singh M, Kaluski E. Antecubital Fossa Venous Access For Right Heart Catheterization. *Journal of Invasive Cardiology*. 2017;29(5):169-174.
- Biffi M, Boriani G, Frabetti L, et al. Left superior vena cava persistence in patients undergoing pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation: a 10-year experience. *Chest*. 2001;120(1):139-144. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.139>
- Stonelake PA, Bodenham AR. The carina as a radiological landmark for central venous catheter tip position. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96(3):335-340. <https://doi.org/10.1093/bja/aei310>

24. Gilchrist IC. Right heart catheterization and other venous cardiovascular procedures from the arm. *Interventional Cardiology (London)*. 2014;6(3):309-318.
25. Danilov NM, Matchin YuG, Sagaydak OV, et al. Antecubital vein access for balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: safe new approach. *Russian Open Medical Journal*. 2019;8:e0107. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0107>
26. Pancholy SB, Sweeney J. A technique to access difficult to find upper extremity veins for right heart catheterization: the levogram technique. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;78(5):809-812. <https://doi.org/10.1002/ccd.23037>
27. Wang HY, Sheng RM, Gao YD, et al. Ultrasound-guided proximal versus distal axillary vein puncture in elderly patients: A randomized controlled trial. *Journal of Vascular Access*. 2020;21(6):854-860. <https://doi.org/10.1177/1129729820904866>
28. Roberts JS, Niu J, Alexander C, Pastor-Cervantes JA. Real-Time Ultrasound-Guided Venous Access of the Arm for Right Heart Catheterization. *Journal of Invasive Cardiology*. 2019;31(7):170-176.
29. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. *Europace*. 2017;19(7):1193-1197. <https://doi.org/10.1093/europace/euw147>
30. Harwani N, Chukwu E, Alvarez M, Thohan V. Comparison of Brachial Vein Versus Internal Jugular Vein Approach for Access to the Right Side of the Heart With or Without Myocardial Biopsy. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(5):740-743. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.044>
31. Shah S, Boyd G, Pyne C., et al. Right heart catheterization using antecubital venous access: feasibility, safety and adoption rate in a tertiary center. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 84(1):70-74. <https://doi.org/10.1002/ccd.25249>
32. Lee SH, Chun KJ, Lee DS, et al. Right Cardiac Catheterization Using the Antecubital Fossa Vein in Korean Patients. *Korean Circulation Journal*. 46(2):207-212. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.2.207>
33. Speiser B, Pearson K, Xie H, et al. Compared to femoral venous access, upper extremity right heart catheterization reduces time to ambulation: A single center experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;89(4):658-664. <https://doi.org/10.1002/ccd.26573>
34. Avriel A, Kassirer M, Shimony A, et al. Feasibility and safety of the antecubital venous access for right heart catheterization in patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2020;10(1):2045894019875380. <https://doi.org/10.1177/2045894019875380>
35. Danilov NM, Matchin YuG, Sagaydak OV, et al. Antecubital vein access for balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: safe new approach. *Russian Open Medical Journal*. 2019;8:e0107. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0107>

Поступила 21.07.2022

Received 21.07.2022

Принята к печати 26.07.2022

Accepted 26.07.2022

Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий

© Л.А. НЕКРАСОВА¹, О.Ю. НЕСТЕРОВА¹, Л.М. САМОХОДСКАЯ¹, Е.В. СЕМИНА^{1,2}, А.А. КАМАЛОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Современные клинические исследования показывают ассоциацию факторов системы фибринолиза с осложнениями, возникающими при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Данный обзор включает исследования, описывающие взаимосвязь белков-активаторов плазминогена урокиназы uPA и ее рецептора uPAR, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, и самого плазмина с тяжестью течения COVID-19. Продемонстрирован потенциал диагностики, основанной на анализе концентраций и активностей данных белков, экспрессии кодирующих их генов, в качестве инструмента прогнозирования тяжелого течения и возможных осложнений в виде тромбозов, дыхательной недостаточности и цитокинового шторма при COVID-19.

Ключевые слова: система фибринолиза, урокиназа, рецептор урокиназы, плазмин, ингибитор активатора плазминогена, COVID-19.

Информация об авторах:

Некрасова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5161-8666>

Нестерова О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

Самоходская Л.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

Семина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3927-9286>

Камалов А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Автор, ответственный за переписку: Некрасова Л.А. — e-mail: l.nekrasova@nsu.ru

Как цитировать:

Некрасова Л.А., Нестерова О.Ю., Самоходская Л.М., Семина Е.В., Камалов А.А. Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):29–38. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703129>

Relationship of fibrinolysis system proteins with severity of COVID-19. A review of current clinical data and promising therapeutic strategies

© L.A. NEKRASOVA¹, O.YU. NESTEROVA¹, L.M. SAMOKHODSKAYA¹, E.V. SEMINA^{1,2}, A.A. KAMALOV¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Modern clinical studies show the association of fibrinolysis system factors with complications following COVID-19. This review includes the studies describing the relationship of urokinase plasminogen activator proteins uPA and its receptor uPAR, plasminogen activator inhibitor PAI-1 and plasmin itself with severity of COVID-19. Potential of diagnosis based on analysis of concentrations and activities of these proteins, as well as expression of their encoding genes is described. These data can predict severe course and possible complications of COVID-19 including thrombosis, respiratory failure and cytokine storm.

Keywords: fibrinolysis system, urokinase, urokinase receptor, plasmin, plasminogen activator inhibitor, COVID-19.

Information about the authors:

Nekrasova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5161-8666>

Nesterova O.Y. — <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

Samokhodskaya L.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

Semina E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3927-9286>

Kamalov A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Corresponding author: Nekrasova L.A. — e-mail: l.nekrasova@nsu.ru

To cite this article:

Nekrasova LA, Nesterova OY, Samokhodskaya LM, Semina EV, Kamalov AA. Relationship of fibrinolysis system proteins with severity of COVID-19. A review of current clinical data and promising therapeutic strategies. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):29–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703129>

Введение

Многочисленные клинические исследования и наблюдения за пациентами с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) привели к выводу об ассоциации неблагоприятных сценариев развития COVID-19 с нарушениями системы гемостаза. Одной из перспективных мишеней для изучения механизмов развития пневмонии, системного воспаления и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при COVID-19 являются белки системы активаторов плазминогена, которые катализируют превращение зимогена плазминогена до активной протеазы плазмина — одного из основных активаторов фибринолиза в крови, деградации полимеров фибрина, образующихся при свертывании крови [1]. Поскольку при COVID-19 происходит усиленное тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов и блокада микроциркуляции, часто имеющая необратимый характер [2], предполагается, что система активаторов плазминогена может играть решающую роль при неблагоприятном течении заболевания [1]. Несмотря на то что опосредованное плазмином ремоделирование внеклеточного матрикса считается крайне важным этапом в регенерации сосудов легочной ткани, нарушение этого процесса может сместить баланс в сторону активации процессов фиброза, так как решающую роль в проникновении вируса SARS-Cov-2 внутрь клетки играет плазмин-зависимый протеолиз вирусного S белка [3].

Основным компонентом фибринолитической системы является сериновая протеаза плазмин, которая образуется в результате активации его предшественника — плазминогена. Одним из активаторов плазминогена в организме человека признается урокиназный активатор плазминогена (uPA), опосредующий свое действия через рецепторы урокиназы (uPAR). Помимо регуляции гемостаза система uPA/uPAR участвует в регуляции воспалительного ответа, пролиферации клеток, регенерации тканей, а также высоко экспрессируется в эпителии дыхательных путей, выполняя, таким образом, важную функцию при развитии острых воспалительных повреждений легких. Для поддержания физиологического баланса фибринолитическая система регулируется ингибиторами сериновых протеаз. Так, ингибитором превращения плазминогена в плазмин является ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-1), в то время как $\alpha 2$ -антиплазмин ингибирует уже активный плазмин, связываясь с его растворимой фракцией и препятствуя тем самым его протеолитической активности. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы находятся в состоянии равновесия, которое нарушается при попадании в организм инфекционных агентов, в том числе SARS-Cov-2.

Цель настоящего обзора — систематизация данных о роли белков активаторов плазминогена урокиназы uPA и ее рецептор uPAR, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, плазминоген/плазмина в неблагоприятном тече-

нии COVID-19; изучение потенциала применения данных об активности и концентрации данных молекул в качестве предикторов тяжести течения заболевания.

Материал и методы

Проведен анализ литературы в поисковых системах PubMed, GoogleScholar, Scopus и РИНЦ по ключевым словам: urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, plasminogen, урокиназный активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, плазминоген. В данный обзор включены 54 работы по исследованиям, проведенным с 2009 по 2022 г., и направленным на изучение взаимосвязи факторов системы фибринолиза с течением COVID-19, основное внимание уделяющим клинико-лабораторным аспектам заболевания, где рассматривается и оценивается каждый участник фибринолитической системы.

Нарушение системы фибринолиза при COVID-19

Имеющиеся в настоящее время исследования, описывающие нарушения коагуляции у пациентов с COVID-19, отличаются различным дизайном и лабораторными методами, однако практически все они отмечают увеличение числа тромбоэмболических осложнений на фоне гиперкоагуляции и, возможно, недостаточного фибринолиза. У пациентов даже в молодом возрасте наблюдаются тромбозы поверхностных и глубоких вен, артерий, сосудов микроциркуляторного русла, приводящие к ишемическим инсультам, инфарктам сердца и легких, острому респираторному дистресс-синдрому, острой почечной недостаточности.

Для оценки дефектов фибринолиза группой исследователей М. Panigada и соавт. в 2015 г. была предложена модифицированная урокиназой тромбоэластография (UK-TEG). Лизис на 30 мин менее 64,9% признали нарушенным фибринолизом. Разработанная система была применена для оценки гемостатического профиля у тяжелобольных пациентов с COVID-19. При проведении тромбоэластографии без стимуляции урокиназой у 63,6% пациентов наблюдались нарушения фибринолиза, в то время как по результатам UK-TEG нарушения были лишь у 7% пациентов [4]. Полученные результаты подтверждают, что потенциал фибринолиза у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 в условиях *in vitro* остается неизменным [4], в то время как гипофибринолитический статус в условиях *in vivo* может объясняться дисбалансом про- и антикоагулянтных механизмов, возникающих как под влиянием самого вируса, так и под воздействием генетических факторов.

Урокиназный активатор плазминогена (uPA) и его рецептор (uPAR)

Урокиназный активатор плазминогена (uPA) относится к классу сериновых протеаз, действие которых определяется их химическим строением. N-концевой домен отвечает за взаимодействие с рецептором uPA, uPAR, с дальнейшим запуском внутриклеточной сигнализации.

Дополнительно после взаимодействия с uPAR протеолитический домен запускает протеолитический каскад для деградации компонентов внеклеточного матрикса и фибриновых сгустков путем активации плазминогена после связывания [1]. Как было предположено в исследовании D.J. Huggins и соавт. (2020), протеолитическая активность uPA важна не только для растворения фибриновых сгустков, но и для возможного уменьшения проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Предварительно было показано, что у нокаутных по трансмембранной сериновой протеазе 2 (TMPRSS2) мышей выраженность поражения легочной ткани значительно ниже по сравнению с контрольной группой животных при инфицировании SARS-CoV и MERS-CoV [5, 6]. Структурный анализ веществ, способных инaktivировать TMPRSS2, проведен в работе D.J. Huggins в 2020 г. Установлено, что uPA и плазминоген обладают практически идентичной с TMPRSS2 последовательностью аминокислот в активном протеазном сайте. Процент идентичности составил 95%, что позволило исследователям сделать вывод о возможной ингибиторной функции плазминогена и uPA на протеазную активность TMPRSS2, что, в свою очередь, уменьшает проникновение SARS-CoV-2 в клетки, препятствуя дальнейшему инфицированию [6].

Клинические исследования, посвященные изучению системы uPA/uPAR в условиях COVID-19, неоднозначны. Так, в работе А.Е. Mast и соавт. (2021) было установлено, что уровень экспрессии мРНК uPA и ее рецептора uPAR у пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2 был в 37,1 и 42,1 раза ниже по сравнению с контрольной группой без сопутствующего COVID-19 [7]. В то же время до конца остается непонятно: влияют ли изменения мРНК в проведенном исследовании на изменение экспрессии кодируемых ими белков?

Дальнейшие исследования системы uPA/uPAR были сконцентрированы на детальном изучении uPAR — его растворимой форме (suPAR), образующейся за счет гидролиза связи в гликозилфосфатидилинозитольном (ГФИ) якоре, связывающем uPAR с мембраной клеток. Именно suPAR используется в качестве маркера тяжести течения заболевания в большинстве клинических исследований. Увеличение сывороточной концентрации suPAR происходит, как правило, при чрезмерном разрушении или обновлении клеток, что характерно для неопластических процессов [8]. Для пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, в работе А.С. Reisinger и соавт. (2021) была изучена прогностическая функция suPAR. Показано, что у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 концентрация suPAR значительно выше, чем у пациентов без (11,7 и 7,4 нг/мл соответственно, $p=0,009$). Как видно из полученных данных, концентрация suPAR у пациентов с неблагоприятным исходом и у пациентов с подтвержденным COVID-19 была практически одинаковой, что значительно повышает риск летального исхода до 50% у пациентов с COVID-19 [9].

Для определения предиктивной функции suPAR для однородной группы пациентов с COVID-19 N. Rovina и соавт. (2020) проведена работа, где у 57 пациентов, поступивших в госпиталь с подтвержденным COVID-19, в течение первых 24 ч были взяты образцы крови с последующим проведением иммуноферментного анализа на suPAR. Показано, что у пациентов с развившейся в течение последующих 14 дней острой дыхательной недостаточностью (ОДН) концентрация suPAR при поступлении в стационар была значительно выше по сравнению с пациентами без ОДН. Концентрация

suPAR 6 нг/мл и более была признана наилучшим предиктором развития ОДН в течение 2-недельного периода наблюдения, что подтвердилось однофакторным и многофакторным регрессионными анализами и ROC-анализом. При этом ОДН у таких пациентов развивалась не только в 17 раз чаще (OR=17,1; 95% ДИ=4,9—59,1), но и быстрее, чем у пациентов с уровнем suPAR ниже 6 нг/мл [10]. Похожее исследование было проведено D.T. Arnold и соавт. (2021) уже с увеличенной до 187 человек выборкой. У поступивших на стационарное лечение пациентов с COVID-19 были определены концентрации следующих веществ: интерлейкин-6, suPAR, высокомолекулярный гликопротеин KL-6, тропонин, ферритин, ЛДГ, мозговой натрийуретический пептид, прокальцитонин. Максимальная клиническая значимость в прогнозировании тяжести течения COVID-19 при проведении ROC-анализа принадлежала suPAR (AUC=0,81, чувствительность и специфичность 82% и 65% соответственно). Аналогичные данные были получены в результате регрессионного анализа (OR=13,98, 95% ДИ=5,22—44,4, $p=0,0000$) [11]. Похожие данные получены в исследовании А. Oulhaj и соавт., опубликованном в июне 2021 г. Для пациентов с более тяжелым течением COVID-19 была характерна более высокая концентрация suPAR при поступлении в стационар (5,51 и 4,07 нг/мл соответственно, $p<0,001$). При сравнении двух групп пациентов с уровнем suPAR выше и ниже медианы, которая составляла 3,91 нг/мл, установлено, что процент пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19 при концентрации suPAR $\leq 3,91$ нг/мл составляет 2,9% и возрастает до 11,5% при концентрации изучаемого маркера выше 3,91 нг/мл. Было рассчитано, что повышение suPAR на 1 нг/мл приводит к возрастанию вероятности неблагоприятного исхода на 58% (OR=1,58; 95% ДИ=1,17—2,14, $p=0,003$) [12].

В исследовании Т.У. Azam и соавт. (2020) указано, что повышенная концентрация suPAR у госпитализированных с COVID-19 пациентов ассоциирована с развитием острого повреждения почек (ОПП) во время пребывания в стационаре. Показано, что у пациентов без острой почечной недостаточности (ОПН) концентрация suPAR при поступлении составляла 5,05 нг/мл, в то время как в группе с ОПН концентрация была на 61,6% выше — 7,38 нг/мл ($p<0,001$). В ходе исследования пациенты были разделены на три равные группы в зависимости от концентрации suPAR. С увеличением уровня suPAR вероятность развития ОПП возрастала с 6 до 45,8%. Методом регрессионного анализа установлено, что в однофакторной модели при концентрации suPAR в пределах 2-го тертиля (4,6—6,86 нг/мл) и 3-го тертиля вероятность развития ОПН повышается в 5,42 раза (95% ДИ 2,27—12,93) и в 13,26 раз (95% ДИ 5,69—30,88) по сравнению с группой 1-го тертиля (suPAR <4,6 нг/мл) соответственно. Аналогичная тенденция сохранялась при корректировке моделей в зависимости от возраста, пола, расы, скорости клубочковой фильтрации и С-реактивного белка. Помимо этого было показано, что при более выраженных нарушениях функции почек у пациентов с COVID-19 наблюдается более высокая концентрация suPAR. Среди пациентов, требующих проведения гемодиализа, выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем suPAR и длительностью проведения заместительной почечной терапии ($r=0,74$; $p<0,001$) [13].

В работе М. Huang и соавт. (2020) изучена концентрация активной формы suPAR (suPAR DII-III) у пациентов с различными симптомами COVID-19. По результатам

работы у всех пациентов с SARS-Cov-2 концентрация suPAR была значительно выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев (5,51 и 1,97 нг/мл соответственно, $p < 0,0001$). При этом впервые было показано, что у пациентов с бессимптомным течением SARS-Cov-2 уровень активной формы suPAR (8,08 нг/мл) не только значительно превышает данный параметр в группе здоровых добровольцев ($p < 0,0001$), но и существенно выше, чем у пациентов с симптомами COVID-19 ($p = 0,0278$) (рис. 1) [14]. Уровень suPAR в зависимости от исхода COVID-19 был изучен в исследовании С. Keskinidou и соавт. (2021) [15]. Для suPAR в группе пациентов, не получающих дексаметазон, чувствительность и специфичность составили 100 и 81,5% соответственно с точкой отсечения 6286 пг/мл (AUC=0,948; 95% ДИ=0,882—1,014; $p < 0,0001$). В группе пациентов, получающих дексаметазон, чувствительность и специфичность составили 84,6 и 62,5% соответственно с точкой отсечения 4075 пг/мл (AUC=0,846; 95% ДИ=0,703—0,989; $p < 0,01$). Таким образом, полученные результаты говорят о высокой прогностической значимости suPAR как неблагоприятного фактора в отношении течения COVID-19 [15].

В исследовании Sanne de Bruin и соавт. (2021) была изучена прогностическая функция 64 биомаркеров, потенциально вовлеченных в патогенез заболевания. 136 обследуемых пациентов находились на лечении в общей палате, в то время как 119 — в отделении реанимации и интенсивной терапии. У выживших пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), концентрация uPAR была значительно ниже в течение всего периода лечения, в то время как летальный исход в ОРИТ ассоциировался с постоянной повышенной концентрацией uPAR. При проведении регрессионного анализа установлено, что изменение в концентрации uPAR, скорректированное по полу и возрасту, является значимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 как для пациентов, находящихся в общей палате, так и для пациентов в палате интенсивной терапии. При дополнитель-

ной коррекции предиктивной функции изучаемого маркера с учетом ИМТ было установлено, что помимо повышенной концентрации suPAR, в качестве предиктора неблагоприятного исхода SARS-Cov-2 у пациентов, находящихся в общей палате, выступает повышенная концентрация uPAR, однако аналогичной тенденции для пациентов в ОРИТ не наблюдалось [16]. В сентябре 2021 г. опубликована похожая работа В. Kerget и соавт. [17], в которой показано, что уровень suPAR при поступлении в госпиталь у пациентов с подтвержденным COVID-19 оказался значительно выше, чем у пациентов контрольной группы здоровых добровольцев, что подтверждает полученные ранее результаты. Однако при группировке пациентов в зависимости от тяжести инфекции выявлено, что при средней степени тяжести заболевания концентрация suPAR при поступлении в стационар значительно выше, чем при тяжелой (8,4 и 5,5 нг/мл соответственно, $p = 0,001$), что противоречит концепции более ранних исследований [17]. Таким образом, наметившаяся тенденция свидетельствует о неблагоприятном прогнозе COVID-19 на фоне повышенной концентрации suPAR [18, 19], что может быть связано с чрезмерным разрушением клеток, в том числе эндотелиальных на фоне воспалительного процесса, еще более усиливающего под действием растворимой активной формы suPAR.

По результатам измерения тканевого активатора плазминогена (tPA) оказалось, что его содержание в сыворотке у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами было значительно повышено (среднее \pm стандартное отклонение 78 ± 68 против $2,4 \pm 2,6$ нг/мл, $p < 0,0001$) [20]. В другом исследовании сывороточные показатели tPA были повышены не только у больных COVID-19, но и при респираторной вирусной инфекции ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами [21], что может указывать на неспецифические механизмы повышенного содержания tPA в плазме при вирусных нагрузках. Эти же авторы указывают на отрицательную связь между эффективностью оксигенации и сывороточной

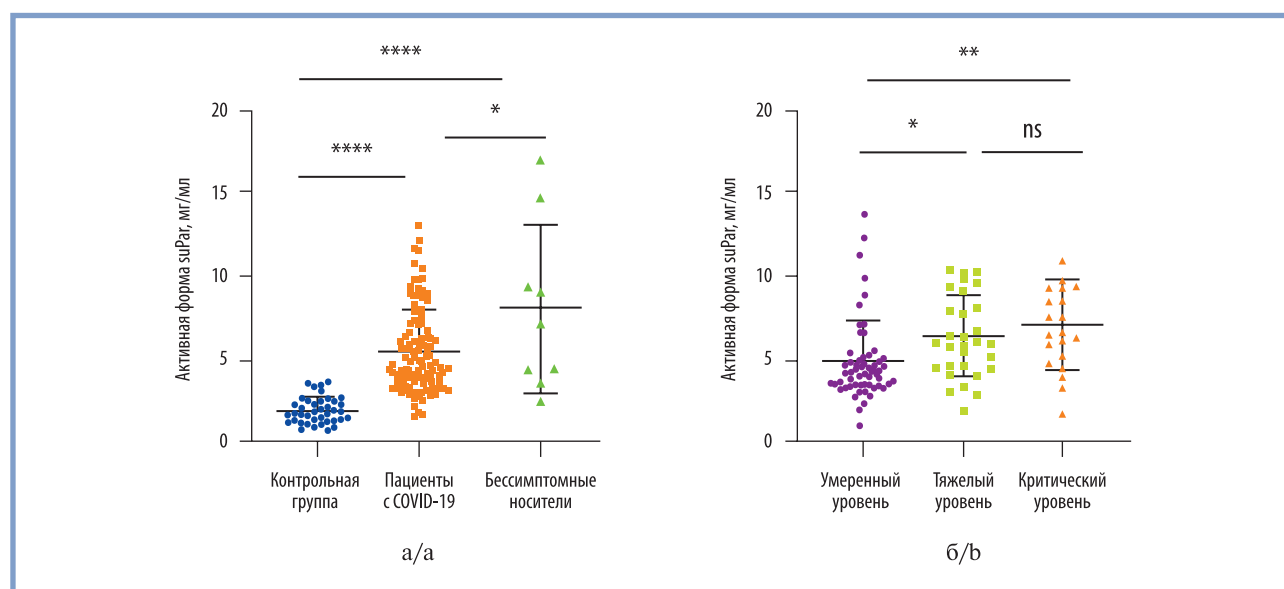


Рис. 1. Концентрация suPAR в зависимости от тяжести течения COVID-19 [14].

Fig. 1. suPAR concentration depending on severity of COVID-19 [14].

концентрацией tPA ($r = -0,19, p = 0,04$). Значительно более высокие уровни tPA ($p = 0,0003$) наблюдались среди умерших пациентов с COVID-19 по сравнению с выписанными. Таким образом, высокие уровни tPA были связаны с ухудшением респираторного статуса и плохими клиническими исходами; в частности, высокие уровни tPA были тесно связаны с высоким риском смертности при COVID-19 [20]. В работе M. Marchetti и соавт. (2022) для исследовательской группы, состоящей из 101 пациента со средним возрастом 67 лет, с помощью однофакторного регрессионного анализа Кокса обнаружено, что высокие сывороточные уровни tPA (OR=1,091; 95% ДИ=1,016–1,171; $p = 0,016$) в значительной степени связаны с развитием тромбоза. После стратификации пациентов по 25-му (4 нг/мл) и 75-му (32 нг/мл) перцентилем распределения значений t-PA в когорте пациентов COVID-19 были выделены 3 группы лиц с разным тромботическим риском по выживаемости Каплана—Мейера. В частности, кумулятивная частота тромбозов составила 0% для пациентов с низким риском (t-PA < 4 нг/мл), 8% (95% ДИ: 2,7–18%) для промежуточных (t-PA: от > 4 до < 32 нг/мл) и 34% (95% ДИ: 6,9–62%) для группы высокого риска (t-PA ≥ 32 нг/мл), с и HR 4,7 (ДИ: 95%: 0,88–25,2), $p = 0,057$) [22].

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)

PAI-1 представляет собой ингибитор сериновой протеазы, в частности uPA, который подавляет протеолитическую и фибринолитическую активность урокиназы [23]. Активность PAI-1, по данным исследования A.E. Tsantes и соавт. (2020), у пациентов с COVID-19, находящихся в ОРИТ, была хоть и выше, но статистически сопоставима с данным показателем у пациентов с более легким течением COVID-19 (2,7 и 1,4 Ед/мл соответственно, $p = 0,07$) [24]. Похожие данные в отношении PAI-1 и плазминогена были получены в немецких [25] и французской [26] работах, опубликованных в 2021 г. Несмотря на это, результаты большинства проведенных в настоящее время исследований не совсем согласуются с такими выводами. Так, показано, что клетки пациентов с тяжелым течением SARS-Cov-2, полученные путем бронхоальвеолярного лаважа, экспрессируют PAI-1 в значительно большем количестве, чем клетки здоровых добровольцев [7, 27]. В исследовании в условиях *in vitro* с использованием культуры эндотелиальных клеток человека показало, что совместное культивирование с S-белком SARS-Cov-2 приводит к увеличению концентрации PAI-1 уже в первые 24 ч, что, таким образом, повышает риск тромбообразования уже на начальных стадиях заболевания [28]. В клиническом исследовании *in vivo* M. Hardy и соавт. (2020) активность PAI-1 измерялась у 21 пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии ежедневно на протяжении 21 дня. Была отмечена временная повышенная активность PAI-1, постепенно снижающаяся по мере улучшения клинического состояния [29], что также было показано и в другой работе этой же группы исследователей [30]. В исследовании C.S. Whyte и соавт. (2022) при анализе показателей PAI-1 и витронектина в сыворотке оказалось, что оба этих белка значительно повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению как со здоровым контролем ($p < 0,001$), так и при респираторной инфекции, отличной от COVID-19 ($p < 0,01$), при этом высокий уровень PAI-1 вызывает гипофибринолитическое состояние у пациентов с COVID-19. Кроме того, C.S. Whyte и соавт. было показано, что высо-

кий уровень PAI-1 подавляет выработку плазмина, а также угнетает фибринолиз при COVID-19, несмотря на сопутствующее увеличение tPA [21].

В работе A.V. Pine и соавт. (2020) было показано, что повышенный уровень PAI-1 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом COVID-19. Установлено, что выживаемость пациентов с концентрацией PAI-1 выше 50,605 пг/мл значительно ниже, чем у пациентов с более низкими значениями ($p = 0,038$). Повышенная концентрация PAI-1 была ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19 и для всех пациентов была значительно выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев [31]. Похожие данные были получены в работе M. Signo и соавт. (2021) [32]. У 50 пациентов в первые 48 ч после поступления в стационар были взяты анализы крови, в том числе для определения уровня PAI-1. Для пациентов с легкой, средней и тяжелой формы COVID-19 концентрация PAI-1 составляла 24,4, 24,6 и 25,1 нг/мл соответственно, что значительно превышало данный показатель в контрольной группе без SARS-CoV-2 (4,2 нг/мл, $p < 0,001$) [32]. Похожие данные получены и в работе Y. Zuo и соавт. (2021) [20], где для пациентов с SARS-CoV-2 была характерна повышенная концентрация PAI-1 по сравнению с группой здоровых добровольцев, выявлена достоверная корреляция между уровнями PAI-1 и tPA среди пациентов с COVID-19 ($r = 0,52, p < 0,0001$). Одновременно с этим повышенный уровень PAI-1 наблюдался у пациентов, требующих респираторной поддержки, в то время как у пациентов без дополнительной кислородной поддержки уровень PAI-1 был ниже. Кроме того, повышенный уровень PAI-1 был более характерен для умерших от COVID-19 пациентов, оставаясь более низким при благоприятном исходе заболевания. Значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,35, p = 0,0002$) была обнаружена между концентрацией PAI-1 и соотношением SpO₂/FiO₂, что свидетельствует о недостаточной оксигенации на фоне повышенного уровня PAI-1 (рис. 2) [20].

Аналогичные данные были получены для 119 пациентов с подтвержденным COVID-19 в исследовании S. Lopez-Castaneda и соавт. (2021) [33], где наибольшая концентрация PAI-1 (1223,5 нг/мл), измеренная в первые 48 ч пребывания в стационаре, наблюдалась у пациентов с летальным исходом, постепенно снижаясь до 713,3 нг/мл в случае тяжелой инфекции и до 465,2 нг/мл при более легких формах, что в каждом случае было значительно выше, чем у здоровых добровольцев (183,7 нг/мл, $p < 0,001$) [33]. Повышенная активность PAI-1 была характерна для пациентов в ОРИТ по сравнению с группой здоровых добровольцев (4,92 и 1,28 Ед/мл соответственно) [20], что было также доказано в ряде других исследований, где для пациентов, попадающих в отделение реанимации, характерна высокая концентрация PAI-1 [34–41]. Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол и сопутствующую патологию показал, что для пациентов с повышенным уровнем PAI-1 риск тяжелого течения COVID-19 в последующие 30 дней увеличивается в 7,79 раз (95% ДИ=1,34–45,21, $p = 0,022$) [36]. Активность PAI-1 для пациентов с COVID-19 согласно данным R.A. Campbell и соавт. (2021) повышена не только по сравнению с группой здоровых добровольцев, но и по сравнению с пациентами с сепсисом без COVID-19 [37]. Это, по мнению исследователей, ограничивает фибринолиз у пациентов с SARS-Cov-2, что объясняет пониженный

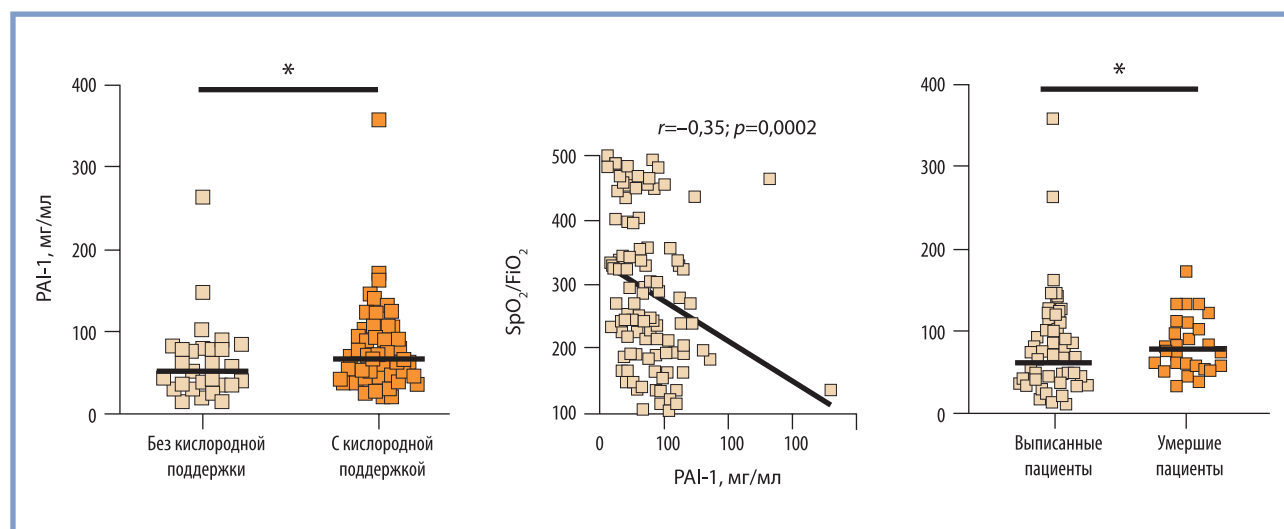


Рис. 2. Влияние концентрации PAI-1 на тяжесть течения COVID-19 [20].

Fig. 2. Effect of PAI-1 concentration on severity of COVID-19 [20].

уровень D-димера на фоне большего процента тромбозов у этих пациентов по сравнению с пациентами с сепсисом [37]. Полученные в отношении PAI-1 данные подтверждают наличие сниженной фибринолитической активности у пациентов с COVID-19, что создает определенные предпосылки для создания таргетных препаратов. Основная идея заключается в том, что в отличие от антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные гепарины, целенаправленное ингибирование PAI-1 может иметь большие перспективы в качестве нового терапевтического варианта для улучшения исходов после тромбоза, учитывая имеющиеся данные, подтверждающие многогранную роль PAI-1 в заболеваемости COVID-19. В ноябре 2021 г. был опубликован метаанализ, показывающий, что повышенная концентрация PAI-1 ассоциирована с неблагоприятным исходом COVID-19, в числе которых перевод в ОРИТ, тяжелое течение заболевания, ухудшение респираторного статуса, необходимость искусственной вентиляции легких и летальный исход [42].

В рамках изучения поздних изменений показателей коагуляционного гемостаза в 2021 г. проводилось исследование Fien A von Meijenfeldt и соавт. [43], где 52 пациента были обследованы через 4 мес после перенесенного COVID-19. Показано, что концентрация PAI-1 у исследованных пациентов была значительно выше по сравнению с группой здоровых добровольцев как во время госпитализации по поводу SARS-Cov-2, так и через 4 мес после выписки из стационара. При этом уровень PAI-1 у исследованных пациентов в течение периода наблюдения значимо не менялся. Среди различных гемостатических и воспалительных параметров, исследованных в работе M. Marchetti и соавт. (2022), с помощью однофакторного регрессионного анализа Кокса обнаружено, что высокий уровень PAI-1 (OR=1,043; 95% ДИ=1,007–1,080; $p=0,020$) был в значительной степени связан с развитием тромбоза [22]. Используя 25-й (27 нг/мл) и 75-й (42 нг/мл) процентиля значений распределения PAI-1, три группы пациентов показали тромботический риск 0% в группе низкого риска (PAI-1 ≤ 27 нг/мл), 7,4% (95% ДИ=2,6–17,4%) (PAI-1 от >27 до <42 нг/мл) в промежуточной группе и 43% (95%

ДИ=10,8–75%) (PAI-1 ≥ 42 нг/мл) для группы высокого риска, обеспечивая ОР 7,5 (95% ДИ=1,4–40,1; $p=0,021$) [22].

Таким образом, полученные данные указывают на постоянную повышенную концентрацию PAI-1 при COVID-19, что указывает на гипофибринолиз и гиперкоагуляцию, независимо от уровня экспрессии uPA/tPA.

Плазминоген и плазмин

Плазминоген является неактивным предшественником главной сериновой протеазы фибринолитической системы плазмина, способного разрушать/протеолизировать фибрин с образованием продуктов деградации, способствуя растворению фибринового сгустка. Генетическая предрасположенность к повышенной выработке плазминогена может играть определенную протективную роль в течение COVID-19, способствуя фибринолизу, однако данные по этому вопросу весьма ограничены, в результате чего основное внимание уделяется именно клиническим наблюдениям.

Группой исследователей под руководством G.K. Juneja и соавт. в 2021 г. обнаружено, что концентрация плазминогена у пациентов с COVID-19 значительно ниже, чем в группе здоровых добровольцев; PIC (плазмин-ингибиторный комплекс) статистически значимо не отличался, в то время как уровень PAI-1 был значительно повышен [35]. При сравнении показателей для выживших пациентов и пациентов с летальным исходом было показано, что практически во всех временных точках у выживших пациентов концентрация PAI-1 меньше, в то время как концентрация плазминогена выше, что говорит о лучшей фибринолитической активности системы [35]. Тем не менее данные относительно предиктивной функции плазминогена неоднозначны. Так, по результатам исследования С. Keskinidou и соавт. (2021) для выживших после COVID-19 пациентов, наоборот, был характерен пониженный уровень сывороточного плазминогена по сравнению с группой неблагоприятного исхода. Дополнительное снижение плазминогена происходило при лечении дексаметазоном, что было сопряжено с улучшением клинического состояния пациентов [15].

Исследование, посвященное непосредственно изучению концентрации сывороточного плазминогена у пациен-

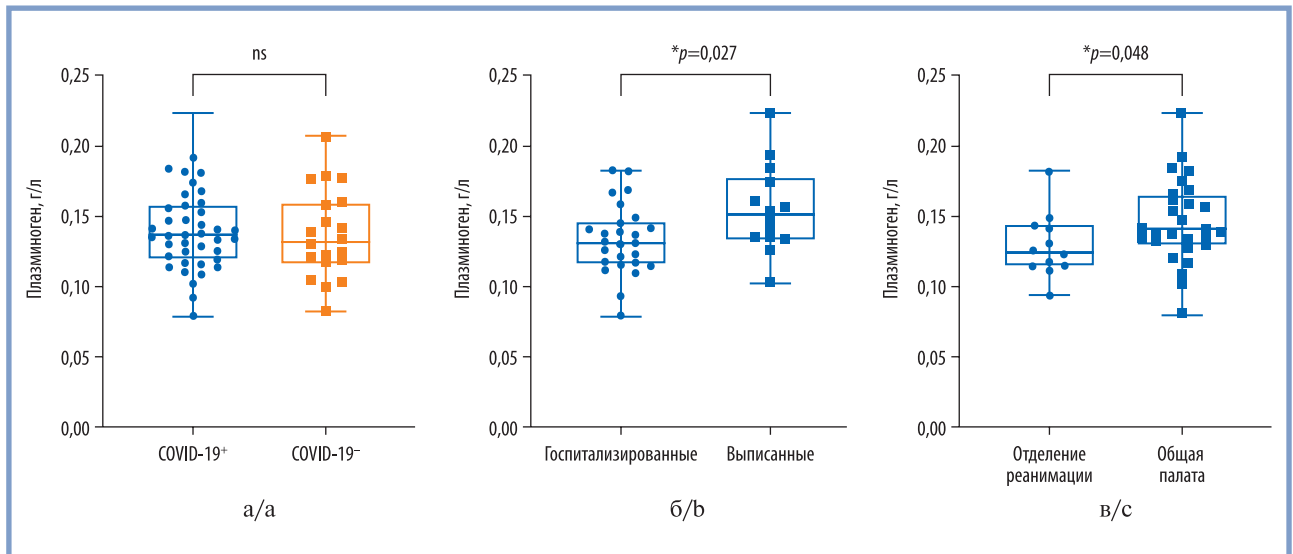


Рис. 3. Влияние концентрации плазминогена на тяжесть течения COVID-19 [45].
Fig. 3. Effect of plasminogen concentration on severity of COVID-19 [45].

тов с COVID-19, было проведено в 2020 г. под руководством Brandon Michael Henry [44]. Как видно на рис. 3, при поступлении в ОРИТ пациентов с подтвержденным COVID-19 и без, статистически значимых различий в отношении концентрации плазминогена не обнаружено. Однако после стабилизации клинического состояния и выписки пациентов с COVID-19 из реанимации отмечено значимое увеличение уровня циркулирующего плазминогена (0,13 и 0,15 г/л соответственно; $p=0,027$). Помимо этого, у исследуемых пациентов, попадающих при поступлении в общую палату, уровень плазминогена также выше, чем у пациентов, поступающих в реанимацию (0,14 и 0,12 г/л соответственно; $p=0,048$), что может указывать на прогностически благоприятную роль повышенного плазминогена на течение COVID-19 [44]. Пониженный уровень плазминогена был также ассоциирован с повышенной концентрацией С-реактивного белка и интерлейкина-6, способствуя тем самым формированию провоспалительного статуса. Дополнительно проведенный однофакторный регрессионный анализ показал, что у пациентов с COVID-19 и уровнем активности плазминогена в крови ниже 80%, риск летального исхода был в 12,57 раз выше, чем для пациентов с уровнем активности плазминогена в крови более 80% (95% ДИ=2,47–64, $p<0,002$). Данные были подтверждены и в ходе многофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст и концентрацию D-димера: риск летального исхода при уровне плазминогена меньше 80% был в 12,68 раз выше, чем при уровне плазминогена более 80% (95% ДИ=1,69–95,06, $p=0,013$), в результате чего уровень плазминогена был признан независимым предиктором летальности у пациентов с COVID-19 [45].

В связи с полученными данными высказано предположение о возможной протективной роли плазминогена в качестве препарата для лечения новой коронавирусной инфекции, что было реализовано в работе Y. Wu и соавт. (2020). 13 пациентов получали ежедневные ингаляции 10 мг плазминогена, растворенного в 2 мл стерильной воды, 2 раза в день для пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 и 1 раз в день для пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Сразу после двух-трехкратной ингаляции результаты

компьютерной томографии показали, что количество, диапазон и плотность очаговых поражений легких, в том числе по типу «матового стекла», у всех пролеченных пациентов уменьшились и даже частично исчезли [46].

Помимо своей основной функции плазмин при взаимодействии с вирусными частицами SARS-Cov-2 может выступать в качестве протеолитического агента для протеолиза S-белка вируса, способствуя тем самым проникновению вирусных частиц в клетки [47]. В результате как высокие, так и низкие концентрации плазмина могут оказывать негативное влияние на течение COVID-19 [48]. Плазмин осуществляет расщепление тромботических масс непосредственно у их поверхности, а в системном кровотоке практически сразу связывается с $\alpha 2$ -антиплазмин, образуя фибринолитически неактивный комплекс плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин, или плазмин-ингибиторный комплекс (PIC). Концентрация и активность PIC рассматривается как косвенный маркер активности и концентрации плазмина. Так, у 24 пациентов с развившимся на фоне COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), концентрация PIC была более чем в 2 раза выше нормы при нормальной средней концентрации PAI-1, что указывало на наличие системной гиперкоагуляции [49], возможным механизмом которой может быть повышенная концентрация активаторов плазминогена, в том числе, как было сказано выше, uPA. Похожие результаты для PIC были получены в работе X. Jin и соавт. (2020) [50]. Концентрация PIC у пациентов с COVID-19 была значительно выше, чем в группе здоровых добровольцев (повышенная концентрация наблюдалась у 79,8 и 5,6% соответственно, $p<0,001$). При этом концентрация PIC возрастала пропорционально увеличению тяжести COVID-19 и была значительно выше для пациентов с развившимися тромбоэмболическими осложнениями [50]. В исследовании Fien A. von Meijenfeldt и соавт. (2020), в котором выборка пациентов с COVID-19 была увеличена до 102 человек, концентрация PIC, измеренная в первые 7 дней с момента поступления в стационар, была практически в 3 раза выше, чем у здоровых добровольцев (1273 и 544 нг/мл соответственно, $p<0,001$), что также подтвердило полученные ранее данные [51]. Похожие данные были полу-

ченны и в работе E.G. Vouck и соавт. (2021), где дополнительно проводилось сравнение основных параметров коагуляции и фибринолиза между пациентами с COVID-19 и пациентами с сепсисом [52]. Было показано, что в 2 исследуемых группах пациентов концентрация PIC была значительно выше, чем у здоровых добровольцев, однако между пациентами с COVID-19 и сепсисом значимых различий обнаружено не было, что говорит о повышенной эндогенной активации фибринолиза. Однако одновременно с этим концентрация D-димера у пациентов с сепсисом была практически в 5 раз выше, чем у пациентов с SARS-Cov-2 инфекцией, показывая тем самым недостаточную фибринолитическую активность *in vivo* при нормальной фибринолитической активности *in vitro* при добавлении экзогенных активаторов плазминогена [52], что, как показано в работе C. Nougier и соавт. (2020), может быть связано с эндогенной гиперактивацией PAI-1 на фоне COVID-19 [53]. В исследовании A. Blasi и соавт. (2020) у пациентов с COVID-19 также была обнаружена повышенная сывороточная концентрация PIC [54], что согласуется с полученными ранее данными. Как показало исследование Fien A. von Meijenfeldt и соавт. (2021), через 4 мес после перенесенного COVID-19, несмотря на исходно повышенное значение PIC, его концентрация постепенно нормализуется, чего не наблюдалось для PAI-1 [43].

Заключение

Среди факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением COVID-19, огромную роль играют белки,

входящие в систему активаторов плазминогена — урокиназа uPA, ее мембранный рецептор uPAR, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, а также сам плазминоген/плазмин. На основании проведенного анализа данных литературы, описывающей клинические наблюдения и экспериментальные данные, сложившаяся на сегодняшний день клиническая картина заключается в наличии гиперкоагуляционного и гипофибринолитического статуса у пациентов с COVID-19, однако далеко не все пациенты в эту картину укладываются. Такое несоответствие может быть связано с индивидуальными, генетическими особенностями организма. Диагностика, основанная на анализе концентраций и активностей данных белков, экспрессии кодирующих их генов, может иметь важное значение для прогнозирования тяжелого течения и возможных осложнений в виде тромбозов, ОРДС и цитокинического шторма при COVID-19.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова «Разработка методов диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах развития болезни» №0908.002, номер ЦИТИС (Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти) 121061800142-0 и при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-04-60029.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. D'Alonzo D, De Fenza M, Pavone V. COVID-19 and pneumonia: a role for the uPA/uPAR system. *Drug Discovery Today*. 2020;25(8):1528-1534. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.013>
2. Páramo JA. Microvascular thrombosis and clinical implications. *Medicina Clinica*. 2021;156(12):609-614. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.042>
3. Hou Y, Ding Y, Nie H, Ji H-L. Fibrinolysis influences SARS-CoV-2 infection in ciliated cells. *bioRxiv*. 2021;2021.01.07.425801 <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425801>
4. Panigada M, Meli A, Properzi P, Grasselli G, Iapichino GE. Normal Response to Fibrinolytic Challenge in COVID-19 Patients: Viscoelastic Evaluation Using Urokinase-Modified Thromboelastography. *Journal of the American College of Surgeons*. 2021;232(5):803-805. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.004>
5. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *Journal of Virology*. 2019;93(6):e01815-1818. <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
6. Huggins D.J. Structural analysis of experimental drugs binding to the SARS-CoV-2 target TMPRSS2. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*. 2020;100:107710. <https://doi.org/10.1016/j.jmkgm.2020.107710>
7. Mast AE, Wolberg AS, Gailani D, Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Aronow B, Jacobson D. SARS-CoV-2 suppresses anticoagulant and fibrinolytic gene expression in the lung. *eLife*. 2021;10:e64330. <https://doi.org/10.7554/eLife.64330>
8. Lomholt AF, Høyer-Hansen G, Nielsen HJ, Christensen IJ. Intact and cleaved forms of the urokinase receptor enhance discrimination of cancer from non-malignant conditions in patients presenting with symptoms related to colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009;101(6):992-997. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605228>
9. Reisinger AC, Niedrist T, Posch F, Hatzl S, Hackl G, Prattes J, Schilcher G, Meißl A-M, Raggam RB, Herrmann M, Eller P. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts critical illness and kidney failure in patients admitted to the intensive care unit. *Scientific Reports*. 2021;11(1):17476. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96352-1>
10. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Critical Care*. 2020;24(1):187. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02897-4>
11. Arnold DT, Attwood M, Barratt S, Morley A, Elvers KT, McKernon J, Donald C, Oates A, Noel A, MacGowan A, Maskell NA, Hamilton FW. Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study. *Emergency Medicine Journal*. 2021;38(7):543-548. <https://doi.org/10.1136/emered-2020-210380>
12. Oulhaj A, Alsuwaidi AR, Suliman A, Gasmelseed H, Khan S, Alawi S, Hukan Y, George J, Alshamsi F, Sheikh F, Babiker ZOE, Prattes J, Sourij H. Admission levels of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) are Associated with the Development of Severe Complications in Hospitalized COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;107:188-194. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.026>
13. Azam TU, Shadid HR, Blakely P, O'Hayer P, Berlin H, Pan M, Zhao P, Zhao L, Pennathur S, Pop-Busui R, Altintas I, Tingleff J, Stauning MA, Andersson O, Adami M-E, Solomonidi N, Tsilika M, Tober-Lau P, Arnaoutoglou E, Keitel V, Tacke F, Chalkias A, Loosen SH, Giamarellos-Bourboulis EJ, Eugen-Olsen J, Reiser J, Hayek SS, International Study of Inflammation in COVID-19. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(11):2725-2735. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060829>
14. Huang M, Li L, Shen J, Wang Y, Wang R, Yuan C, Jiang MHL. Plasma levels of the active form of suPAR are associated with COVID-19 severity. *Critical Care*. 2020;24(1):704.
15. Keskinidou C, Vassiliou AG, Zacharis A, Jahaj E, Gallos P, Dimopoulou I, Orfanos SE, Kotanidou A. Endothelial, Immunothrombotic, and Inflammation

- matory Biomarkers in the Risk of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients: The Role of Dexamethasone. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1249. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071249>
16. de Bruin S, Bos LD, van Roon MA, Tuip-de Boer AM, Schuurman AR, Koel-Simmelink MJA, Bogaard HJ, Tuinman PR, van Agtmael MA, Hamann J, Teunissen CE, Wiersinga WJ, Zwinderman AHK, Brouwer MC, van de Beek D, Vlaar APJ. Amsterdam UMC COVID-19 Biobank Investigators. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2021;67:103378. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103378>
 17. Kerget B, Kerget F, Aksakal A, Aşkın S, Uçar EY, Sağlam L. Evaluation of the relationship between KIM-1 and suPAR levels and clinical severity in COVID-19 patients: A different perspective on suPAR. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(9):5568-5573. <https://doi.org/10.1002/jmv.27099>
 18. Lippi G, Henry BM, Favaloro EJ. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2021;59(11):413-415. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0561>
 19. Velissaris D, Lagadinou M, Paraskevas T, Oikonomou E, Karamouzos V, Karteri S, Bousis D, Pantzaris N, Tsiotsios K, Marangos M. Evaluation of Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients With COVID-19 and Non-COVID-19 Pneumonia: An Observational Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2021;13(9):474-478. <https://doi.org/10.14740/jocmr4579>
 20. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Knight JS, Kanthi Y, Lawrence DA. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1580. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80010-z>
 21. Whyte CS, Simpson M, Morrow GB, Wallace CA, Mentzer AJ, Knight JC, Shapiro S, Curry N, Bagot CN, Watson H, Cooper JG, Mutch NJ. The sub-optimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;10.1111/jth.15806. <https://doi.org/10.1111/jth.15806>
 22. Marchetti M, Gomez-Rosas P, Russo L, Gamba S, Sanga E, Verzeroli C, Ambaglio C, Schieppati F, Restuccia F, Bonanomi E, Rizzi M, Fagioli S, D'Alessio A, Gerotziadis GT, Lorini L, Falanga A. Fibrinolytic Proteins and Factor XIII as Predictors of Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:896362. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896362>
 23. Hammer S, Häberle H, Schlensak C, Bitzer M, Malek NP, Handgretinger R, Lang P, Hörber S, Peter A, Martus P, Mirakaj V, Gawaz M, Geisler T, Althaus K, Rosenberger P, Bakchoul T. Severe SARS-CoV-2 Infection Inhibits Fibrinolysis Leading to Changes in Viscoelastic Properties of Blood Clot: A Descriptive Study of Fibrinolysis in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(11):1417-1426. <https://doi.org/10.1055/a-1400-6034>
 24. Tsantes AE, Frantzeskaki F, Tsantes AG, Rapti E, Rizos M, Kokoris SI, Paramythiotou E, Katsadiotis G, Karali V, Flevari A, Chrysanthopoulou E, Maratou E, Kyriakou E, Gialeraki A, Bonovas S, Dimopoulos G, Tsangaris I, Armaganidis A. The haemostatic profile in critically ill COVID-19 patients receiving therapeutic anticoagulant therapy: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(47):e23365. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023365>
 25. Bauer W, Galtung N, Neuwinger N, Kaufner L, Langer E, Somasundaram R, Tauber R, Kappert K. A Matter of Caution: Coagulation Parameters in COVID-19 Do Not Differ from Patients with Ruled-Out SARS-CoV-2 Infection in the Emergency Department. *TH Open*. 2021;5(1):43-55. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722612>
 26. Guervilly C, Bonifay A, Burtsey S, Sabatier F, Cauchois R, Abdili E, Arnaud L, Lano G, Pietri L, Robert T, Velier M, Papazian L, Albanese J, Kaplanski G, Dignat-George F, Lacroix R. Dissemination of extreme levels of extracellular vesicles: tissue factor activity in patients with severe COVID-19. *Blood Advances*. 2021;5(3):628-634. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003308>
 27. Wu D, Yang XO. Dysregulation of Pulmonary Responses in Severe COVID-19. *Viruses*. 2021;13(6):957. <https://doi.org/10.3390/v13060957>
 28. Jover E, Matilla L, Garaikoetxea M, Fernández-Celis A, Muntendam P, Jaïsser F, Rossignol P, López-Andrés N. Beneficial Effects of Mineralocorticoid Receptor Pathway Blockade against Endothelial Inflammation Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein. *Biomedicines*. 2021;9(6):639. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060639>
 29. Hardy M, Michaux I, Lessire S, Douxfils J, Dogné J-M, Bareille M, Horlait G, Bulpa P, Chapelle C, Laporte S, Testa S, Jacqmin H, Lecompte T, Dive A, Mullier F. Prothrombotic hemostasis disturbances in patients with severe COVID-19: Individual daily data. *Data in Brief*. 2020;33:106519. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.106519>
 30. Hardy M, Michaux I, Lessire S, Douxfils J, Dogné J-M, Bareille M, Horlait G, Bulpa P, Chapelle C, Laporte S, Testa S, Jacqmin H, Lecompte T, Dive A, Mullier F. Prothrombotic disturbances of hemostasis of patients with severe COVID-19: A prospective longitudinal observational study. *Thrombosis Research*. 2021;197:20-23. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.025>
 31. Pine AB, Meizlish ML, Goshua G, Chang C-H, Zhang H, Bishai J, Bahel P, Patel A, Gbyli R, Kwan JM, Won CH, Price C, Cruz CSD, Halene S, van Dijk D, Hwa J, Lee AI, Chun HJ. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulmonary Circulation*. 2020;10(4):2045894020966547. <https://doi.org/10.1177/2045894020966547>
 32. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, Lonati P, Grossi C, Borghi MO, Novembrino C, Boscolo M, Renteria SCU, Valenti L, Lamorte G, Manunta M, Prati D, Pesenti A, Blasi F, Costantino G, Gori A, Bandera A, Tedesco F, Peyvandi F. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *Journal of Autoimmunity*. 2021;116:102560. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102560>
 33. Lopez-Castaneda S, García-Larragoiti N, Cano-Mendez A, Blancas-Ayala K, Damian-Vázquez G, Perez-Medina AI, Chora-Hernández LD, Aréan-Martínez C, Viveros-Sandoval ME. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:1076029621999099. <https://doi.org/10.1177/1076029621999099>
 34. Fernández S, Moreno-Castaño AB, Palomo M, Martínez-Sánchez J, Torramadé-Moix S, Téllez A, Ventosa H, Seguí F, Escolar G, Carreras E, Nicolás JM, Richardson E, García-Bernal D, Carlo-Stella C, Moraleda JM, Richardson PG, Díaz-Ricart M, Castro P. Distinctive Biomarker Features in The Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes. *Shock*. 2022;57(1):95-105. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001823>
 35. Juneja GK, Castelo M, Yeh CH, Cerroni SE, Hansen BE, Chessum JE, Abraham J, Cani E, Dwivedi DJ, Fraser DD, Slessarev M, Martin C, McGilvray S, Gross PL, Liaw PC, Weitz JI, Kim PY. COVID-BEACONS investigators. Biomarkers of coagulation, endothelial function, and fibrinolysis in critically ill patients with COVID-19: A single-center prospective longitudinal study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(6):1546-1557. <https://doi.org/10.1111/jth.15327>
 36. Henry BM, Cheruyot I, Benoit JL, Lippi G, Prohászka Z, Favaloro EJ, Benoit SW. Circulating Levels of Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Are Independent Predictors of Coronavirus Disease 2019 Severity: A Prospective, Observational Study. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;47(4):451-455. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722308>
 37. Campbell RA, Hisada Y, Denorme F, Grover SP, Bouck EG, Middleton EA, Wolberg AS, Rondina MT, Mackman N. Comparison of the coagulopathies associated with COVID-19 and sepsis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(4):e12525. <https://doi.org/10.1002/rth2.12525>
 38. Francischetti IMB, Toomer K, Zhang Y, Jani J, Siddiqui Z, Brotman DJ, Hooper JE, Kickler TS. Upregulation of pulmonary tissue factor, loss of thrombomodulin and immunothrombosis in SARS-CoV-2 infection. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101069. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101069>
 39. Marchetti M, Gomez-Rosas P, Sanga E, Gamba S, Verzeroli C, Russo L, Restuccia F, Schieppati F, Bonanomi E, Rizzi M, Fagioli S, D'Alessio A, Lorini L, Falanga A. Endothelium Activation Markers in Severe Hospitalized COVID-19 Patients: Role in Mortality Risk Prediction. *TH Open*. 2021;5(3):253-263. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731711>
 40. Bertolin AJ, Dalçóquio TF, Salsoso R, de Furtado MRH, Kalil-Filho R, Hajjar LA, Siciliano RF, Kallás EG, Baracioli LM, Lima FG, Giraldez RR, Cavalheiro-Filho C, Vieira A, Strunz CMC, Giugliano RP, Tantry US, Gurbel PA, Nicolau JC. Platelet Reactivity and Coagulation Markers in Patients with COVID-19. *Advances in Therapy*. 2021;38(7):3911-3923. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01803-w>
 41. Martín-Rojas RM, Chasco-Ganuza M, Casanova-Prieto S, Delgado-Pinos VE, Pérez-Rus G, Duque-González P, Sancho M, Díez-Martín JL, Pascual-Izquierdo C. A mild deficiency of ADAMT13 is associated with severi-

- ty in COVID-19: comparison of the coagulation profile in critically and non-critically ill patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2021;32(7):458-467. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001068>.
42. Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvascular Research*. 2021;138:104224. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104224>
43. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Magnusson M, Mackman N, Thalín C, Lisman T. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Advances*. 2021;5(3):756-759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003968>
44. Henry BM, Benoit SW, Hoehn J, Lippi G, Favaloro EJ, Benoit JL. Circulating Plasminogen Concentration at Admission in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(7):859-862. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715454>
45. Della-Morte D, Pacifici F, Ricordi C, Massoud R, Rovella V, Proietti S, Iozzo M, Lauro D, Bernardini S, Bonassi S, Di Daniele N. Low level of plasminogen increases risk for mortality in COVID-19 patients. *Cell Death & Disease*. 2021;12(8):773.
46. Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z, Zhou X, Li Y, Peng Q, Li J. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020;113(8):539-545. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa121>
47. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*. 2020;78(4):779-784.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
48. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2118-2122. <https://doi.org/10.1111/jth.14960>
49. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Nishida T, Kawada M, Fujimi S. Hematological Phenotype of COVID-19-Induced Coagulopathy: Far from Typical Sepsis-Induced Coagulopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2875. <https://doi.org/10.3390/jcm9092875>
50. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, Mao S, Chen Y, Xie W. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241329>
51. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Rudberg A-S, Magnusson M, Mackman N, Thalín C, Lisman T. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(1):132-141. <https://doi.org/10.1002/rth2.12462>
52. Bouck EG, Denorme F, Holle LA, Middelton EA, Blair AM, de Laat B, Schiffman JD, Yost CC, Rondina MT, Wolberg AS, Campbell RA. COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(1):401-414. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315338>
53. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, David JS, Bonnet A, Negrier C, Dargaud Y. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2215-2219. <https://doi.org/10.1111/jth.15016>
54. Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, Calvo A, Ibañez C, Perdomo J, Reverter JC, Lisman T. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2646-2653. <https://doi.org/10.1111/jth.15043>

Поступила 01.07.2022

Received 01.07.2022

Принята к печати 01.08.2022

Accepted 01.08.2022

Вычислительное изучение взаимодействия гликозаминогликановых лигандов с 3D-моделью гиалуронидазы. Их влияние на структуру фермента

© А.В. МАКСИМЕНКО, А.В. ВАВАЕВА, Ю.С. САХАРОВА, А.В. ВАВАЕВ, Р.Ш. БИБИЛАШВИЛИ

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

Резюме

Выполнено теоретическое/расчетное изучение связывания гликозаминогликановых лигандов (тримеров гиалуронана) с бычьей тестикулярной гиалуронидазой. Обнаружено вытеснение этих тримеров с молекулярной поверхности фермента тримерами хондроитинсульфата. Отмечена сниженная аффинность тримеров гепарина в сравнении с другими лигандами (тримерами хондроитина или хондроитинсульфата). Подчеркнута важность для исследовательского рассмотрения определенной ранее последовательности предпочтительного связывания с гиалуронидазой гликозаминогликановых лигандов. Обоснована перспективность таких лигандов для потенциального экспериментального изучения стабилизации структуры биокатализатора (тримерами хондроитина или хондроитинсульфата) благодаря нековалентным электростатическим взаимодействиям, как и возможность продуктивной ковалентной модификации фермента тримерами хондроитинсульфата для получения новых форм стабилизированных ферментных производных, предназначенных для поддержания кровообращения и защиты сосудистой стенки.

Ключевые слова: гиалуронидаза, гликозаминогликановые лиганды, тример гиалуронана, тример хондроитина, тример хондроитинсульфата, тетрамер гепарина, 3D-структура фермента, влияние на структуру гиалуронидазы лигандов.

Информация об авторах:

Максименко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7431-231X>

Ваваева А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1493-9054>

Сахарова Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1584-9731>

Ваваев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9946-4603>

Бибилашвили Р.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-3293-7071>

Автор, ответственный за переписку: Максименко А.В. — e-mail: alex.v.maks@mail.ru

Как цитировать:

Максименко А.В., Ваваева А.В., Сахарова Ю.С., Ваваев А.В., Бибилашвили Р.Ш. Вычислительное изучение взаимодействия гликозаминогликановых лигандов с 3D-моделью гиалуронидазы. Их влияние на структуру фермента. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):39–43. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703139>

Computational analysis of interaction between glycosaminoglycan ligands and 3D-model of hyaluronidase

© A.V. MAKSIMENKO, A.V. VAVAEVA, YU.S. SAKHAROVA, A.V. VAVAEV, R.SH. BEABEALASHVILI

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Computational study of glycosaminoglycan ligands coupling with bovine testicular hyaluronidase was performed. We found displacement of hyaluronan trimers from molecular enzyme surface by chondroitin sulfate trimers. We also observed lower affinity of heparin trimers compared to other ligands (trimers of chondroitin or chondroitin sulfate). An importance of previously determined sequence of preferential binding of glycosaminoglycan ligands to hyaluronidase is emphasized. We also justified the prospects of such ligands for potential experimental study of biocatalyst structure stabilization (by chondroitin or chondroitin sulfate trimers due to non-covalent electrostatic interactions). The possibility of productive covalent modification of enzyme with chondroitin sulfate trimers for obtaining new forms of stabilized enzyme derivatives is demonstrated.

Keywords: hyaluronidase, glycosaminoglycan ligands, hyaluronan trimer, chondroitin trimer, chondroitin sulfate trimer, heparin tetramer, 3D structure of enzyme, influence of ligands on hyaluronidase structure.

Information about the authors:Maksimenco A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7431-231X>Vavaeva A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1493-9054>Sakharova Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1584-9731>Vavaev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9946-4603>Beabealashvili R.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-3293-7071>**Corresponding author:** Maksimenco A.V. — e-mail: alex.v.maks@mail.ru**To cite this article:**

Maksimenco AV, Vavaeva AV, Sakharova YuS, Vavaev AV, Beabealashvili RSh. Computational analysis of interaction between glycosaminoglycan ligands and 3D-model of hyaluronidase. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):39–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703139>

Введение

Врачебный арсенал лекарственных ферментных препаратов поддерживается в том числе и терапевтическим использованием гиалуронидазы. Длительное медицинское применение этого фермента (свыше 60 лет) обоснованно выявило его достоинства и недостатки [1]. Нативный биокатализатор показал довольно быструю деградацию и инактивацию в организме, его обычным побочным действием оказались аллергические реакции (в большинстве случаев локальные, с нечастым проявлением системных эффектов). Отмеченное положение способствовало необходимости преодоления и устранения обнаруженных слабых сторон ферментного препарата для его эффективного использования в практическом здравоохранении. Бычья тестикулярная гиалуронидаза [2, 3] исторически заняла доминирующее положение в фарминдустрии, чему способствовала относительная недороговизна препарата, рентабельность его получения на отечественных предприятиях и производствах других стран, простота наружного и подкожного введения. Сложившаяся ситуация обусловила развитие подходов к укреплению структуры биокатализатора. Новые направления исследований медицины сосудов ассоциировались с изучением метаболизма углеводов [4, 5], в котором заметна значимость гиалуронидазы и эффективность приемов вычислительной биохимии. Благодаря последним можно выявить молекулярные ферментные центры/позиции для целенаправленного воздействия на глобулу биокатализатора гликозаминогликановыми (ГАГ) лигандами [6, 7] для разработки (на основе получаемых в итоге белковых производных) терапевтических средств нового поколения. Впервые осуществленное нами такое пионерное вычислительное исследование позволило обобщить полученные эффекты теоретически изученных взаимодействий фермента с ГАГ-лигандами и представить основные положения настоящего обзорного сообщения для обоснования экспериментальных приемов дальнейшего получения модифицированных форм гиалуронидазы. Актуальным выступает регуляция состояния эндотелиального гликокаликса, поддерживающего функцию двойного защитного слоя сосудистой стенки [8]. В современном арсенале врача главным образом преобладают только средства заместительной терапии (как сулодексид — смесь из высокоочищенных ГАГ, состоящая на 80% из высокоподвижного гепарина и на 20% из дерматансульфата [9]). Нацеленность терапии на сохранение функциони-

рования сосудистой стенки [10–12], подтверждение данными клинических исследований полезности ГАГ для восстановления нормальной эндотелиальной функции [11] подчеркивают важность получения интересных и продуктивных результатов вычислительного исследования, пригодных для последовательного обоснования формулируемого здесь перехода от уже использованных нами теоретических методов изучения к последующим экспериментальным, с целью разработки новых препаратов гиалуронидазы для устранения сосудистых поражений (эффективно продемонстрированное ранее *in vivo* при ишемии конечностей крыс [13]).

Применяемые подходы теоретического изучения

Выполнение нами ранее расчетного изучения докинга гиалуронидазы с тримерами хондроитинсульфата (ХС) и тетрамерами гепарина (ГП) [14], тримерами хондроитина (ХН) [15] обосновало проведение завершающего аспекта вычислительного рассмотрения динамики взаимодействия белка с тримерами гиалуронана (ГН). Для этого расчетно/виртуально в ячейке с водой размещали построенную нами 3D-модель гиалуронидазы (размеры ячейки были в два раза больше молекулярных размеров этого фермента) [16] с тремя тримерами ГН, а затем вводили тример ХС. Оказалось, что тримеры ГН занимают свои позиции по 3 центрам связывания на глобуле гиалуронидазы при 310 К (рис. 1). Аминокислотные остатки (а.о.) 1-го ферментного центра связывания, доступные для контакта с лигандом, — K446, K447, K430, 2-го центра — K187, K198, R246, D249, L250, W252, E184, I188, E194, P153, T154, 3-го — R59, R63, R64. Расчетную регистрацию осуществляли, размещая низкомолекулярный (короткоцепочечный) ГАГ-лиганд в различных положениях вокруг макромолекулы гиалуронидазы на расстоянии половины ее поперечного размера. Выполненные расчеты молекулярной динамики при 310К проводили с применением программ NAMD с VMD версии 2.18, а для построения рисунков использовали программу UCSF Chimera [14, 15].

Выбор ГАГ-лигандов выполняли в базе данных Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [14, 15]. Были отобраны на основе использованных ранее агентов тример (гексасахарид) ГН, тример (гексасахарид) ХС [14]. Длина выбранных ГАГ-молекулярных лигандов в вытянутом состоянии соответствует поперечному размеру молекулы бычьей тестикулярной гиалуронидазы.

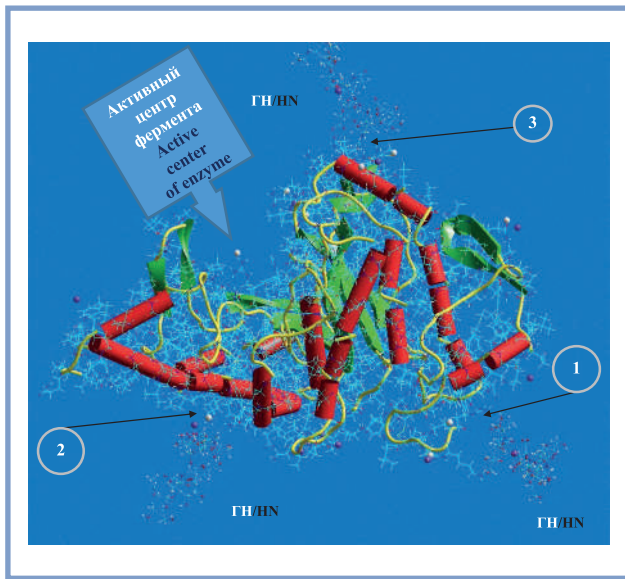


Рис. 1. Начальное/стартовое состояние расчетного наблюдения, когда 3 гексамера ГН занимают свои позиции по центрам связывания на глобуле гиалуронидазы при 310 К (указанная величина температуры задается/поддерживается здесь и далее).

1-й центр связывания (1) расположен внизу справа на рисунке (аминокислотные остатки /а.о./ фермента, доступные для контакта с лигандом — K446, K447, K430). 2-й центр связывания (2) показан внизу слева (а.о. — K187, K198, R246, D249, L250, W252, E184, I188, E194, P153, T154), а 3-й (3) — в середине сверху (а.о. — R59, R63, R64). Катионы Na⁺ обозначены синими, а анионы Cl⁻ — белыми шариками. Отмеченные центры связывания ранее иллюстративно уже были представлены и здесь обозначены стрелками (1—3) [14, 15].

Fig. 1. Baseline state when three hyaluronan trimers are coupled on binding centers of hyaluronidase globule at 310 K (this temperature is supported here and further).

The first binding center (1) is located down right on the figure (amino acid residues — K446, K447, K430). The second binding center (2) is shown down leftward (K187, K198, R246, D249, L250, W252, E184, I188, E194, P153, T154), the third binding center (3) is disposed in middle atop (R59, R63, R64). Na⁺ cations are designated in blue, Cl⁻ anions are colored white. The binding centers are noted illustratively earlier and here arrows (1—3) [14, 15].

Конкурентные взаимодействия с гиалуронидазой тримеров ГН и ХС

Качественно следует заметить, что тример ХС и ГН занимают все те же 6 центров связывания на молекулярной поверхности фермента, определенные нами ранее [14]. Доминирующую роль в рассматриваемых взаимодействиях играют электростатические силы. Движителем передвижения лиганда (приложенным к его центру масс) становится величина градиента электрического потенциала фермента.

При введении в систему (3D-модель гиалуронидазы с тримерами ГН) тримера ХС он располагается над зоной активного центра биокатализатора (рис. 2). Гексамеры (гекса-сахаридные производные) ГН пока удерживаются по 3 центрам связывания на молекулярной поверхности фермента.

С ростом времени расчетного наблюдения тример ХС приближается к третьему центру связывания тримера ГН на молекулярной поверхности биокатализатора (рис. 3).

Во время всей динамики взаимодействий движения молекулы гиалуронидазы ограничены/запрещены, тогда как вода, соли и ГАГ-производные свободны (таковы выбранные в изучении начальные условия и этапы связывания). На рис. 1—3 вода не показана, а на рис. 4, а она представлена. Заметим, что рис. 4 — это визуализация одного и того

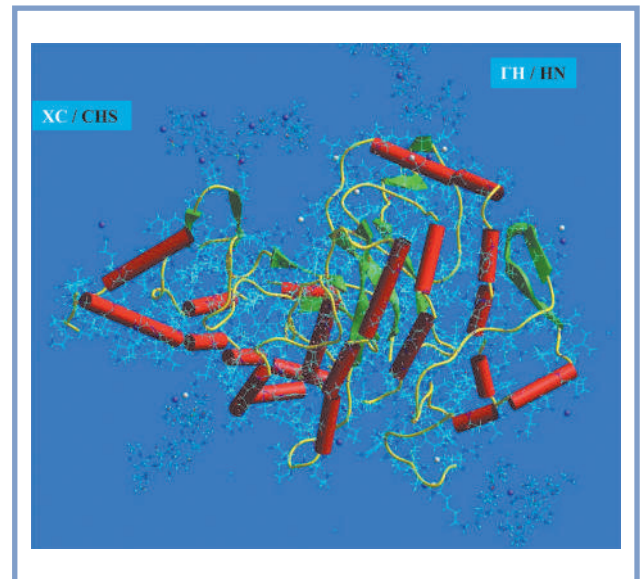


Рис. 2. Гексамер ХС располагается над входом в зону активного центра гиалуронидазы (сверху по центру молекулы), как представлено на 1,0 нс динамики.

Справа гексамер ГН.

Fig. 2. Chondroitin sulfate hexamer is disposed above the entrance to active center of hyaluronidase (atop of molecular center).

Hyaluronan hexamer is disposed right atop.

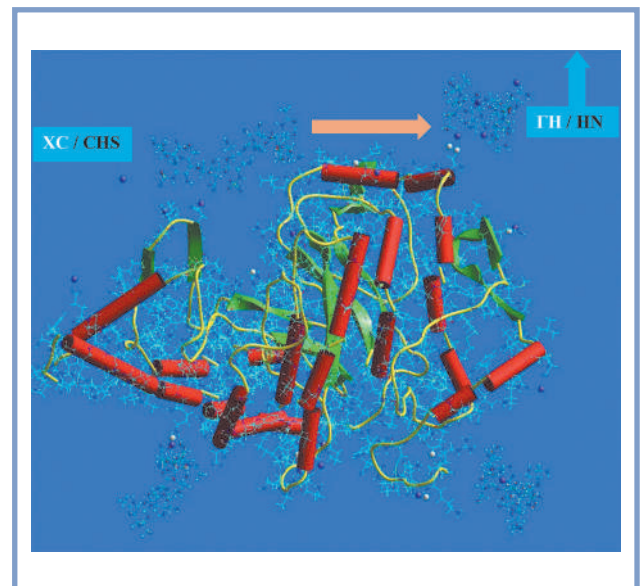


Рис. 3. Гексамер ХС приближается к 3-му центру связывания на молекуле гиалуронидазы (обозначено стрелкой), а гексамер ГН отходит от этого третьего места связывания.

Момент времени расчетного наблюдения 2,0 нс.

Fig. 3. Chondroitin sulfate hexamer verges to the third binding center on the hyaluronidase molecule (arrow), while hyaluronan hexamer comes away from this binding center.

Time moment 2.0 ns.

же состояния, когда вода (рис. 4, б) демонстрируется полностью прозрачной, поэтому ее не видно. То же самое относится к рис. 1—3. На 5,2 нс взаимодействия представлено (см. рис. 4) как гексамер ХС полностью вытесняет

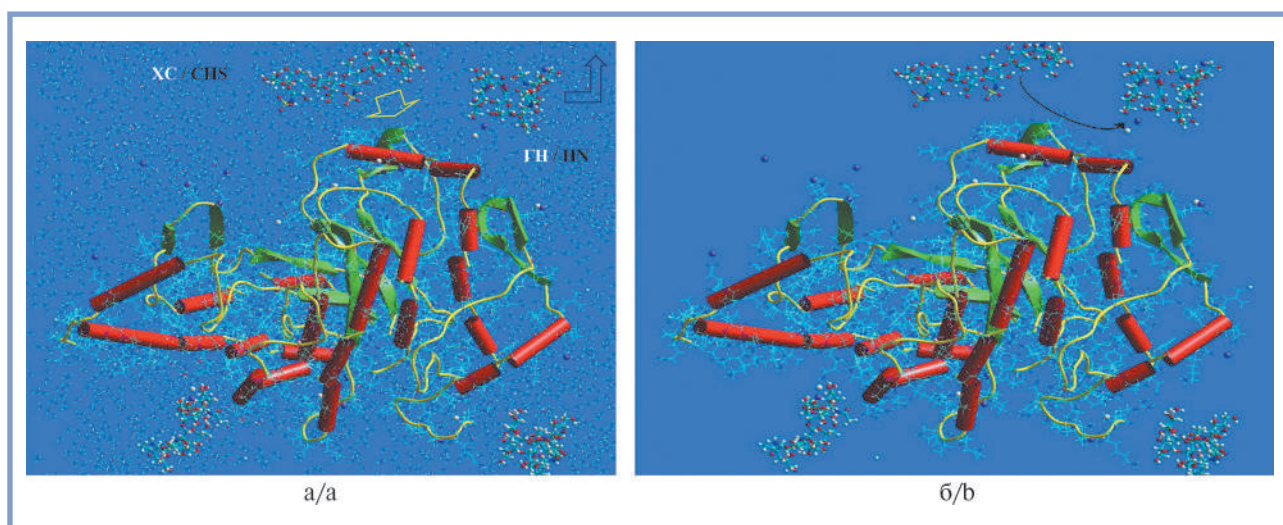


Рис. 4. Гексамер ХС полностью вытеснил (обозначено стрелками) гексамеры ГН с третьего центра связывания на молекуле гиалуронидазы (сверху справа), как показано на 5,2 нс расчетного наблюдения (при 310 К) в водном окружении (а) и без его иллюстративного представления (б).

В течение всего взаимодействия молекулы гиалуронидазы движения запрещены, тогда как вода, соли и полисахариды свободны.

Fig. 4. Chondroitin sulfate hexamer completely dislodged hyaluronan hexamers (arrows, atop right) as shown at 5.2 ns (310 K) in water environment (a) and without its illustrative performance (b).

Movements of hyaluronidase molecule are forbidden throughout the entire period of interaction, while water, salts and polysaccharides are free.

гексамер ГН с 3-го центра связывания на гиалуронидазы (при 310 К). Следует отметить, что при дальнейшем расчетном наблюдении на 6,0 нс достигается получение изображения весьма сходного (почти ничем не отличающегося от вида **рис. 4**) для момента 5,2 нс.

Различие аффинности ГАГ-лигандов к центрам связывания гиалуронидазы

Эффективность взаимодействия гиалуронидазы с ГАГ-лигандами демонстрирует, что тетрамер ГП занимает все те же ранее определенные шесть мест связывания на молекулярной поверхности биокатализатора [14, 17, 18]. К ней он присоединяется существенно быстрее, чем тример ХС, а тот эффективнее, чем тример ГН. Тримеры ГН проявляли пониженную аффинность к гиалуронидазе в сравнении с эффектами тримеров ХС. Такое соотношение эффектов наблюдаемого присоединения разных ГАГ-лигандов к ферменту объясняется, вероятно, невысокой действенностью связывания с гиалуронидазой тримеров ГН (в сравнении с другими лигандами) как и недостаточным количеством центров их связывания на белковой молекуле. Для полимерных форм ГН и ХС, ассоциирующихся с большим набором контактных центров с биокатализатором, уже давно установлена [2, 3] более быстрая деполимеризации ГН по отношению к ХС, подтвержденная и позднее [19]. В этом случае (из-за разницы использованных методов определения активности фермента) важно подчеркнуть именно саму тенденцию, а не ее количественное выражение. Следует заметить, что конечным продуктом (с самым короткоцепочечным составом) субстратной деструкции ГН с помощью гиалуронидазы человека оказывается его октасакхарид (тетрамер), а для бычьей тестикулярной гиалуронидазы — гексасакхарид (тример) ГН [16]. Отметим также обнаруженную нами наглядную демонстрацию эффекта стабилизации гиалуронидазы, когда в присутствии лигандов хондроити-

на (тримеры ХН) повышается температура денатурации нативного фермента (на 10—15 °С), а в их отсутствии наблюдается сужение входа в активный центр биокатализатора и происходит снижение/потеря его ферментативной активности (310 К/37 °С) [15]. Предупреждению гепаринового ингибирования биокатализатора служит и присоединение по 4—5 связывающим центрам на глобуле гиалуронидазы тримерных лигандов ХС, подтверждая (благодаря их воздействию) укрепление активной структуры фермента [14]. Достижение последнего (стабилизации структурной организации биокатализатора) возможно также в результате использования методов биологического синтеза для получения модифицированных генно-инженерных производных гиалуронидазы. Названный подход продемонстрировал свою продуктивность в разработке рекомбинантной проурокиназы (пууролазы с модифицирующей заменой первых 24 аминокислотных остатков N-концевого рецептор-связывающего домена по сравнению с природной формой белка), эффективно вошедшей в клиническую практику тромболитической терапии [20].

Важность центров присоединения ГАГ-лигандов на молекулярной поверхности гиалуронидазы (для изменения ее ферментативной активности) подчеркивает их регуляторную функцию и актуальность исследования закономерностей отмеченного взаимодействия с разным видом лигандов [17] и для разных патологий [13, 18, 21].

Заключение

Обобщающее рассмотрение последовательно собранных нами теоретических данных взаимодействия 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы с ГАГ-лигандами указывает на перспективность их использования для экспериментальной стабилизации фермента. Такие эффекты расчетно достижимы благодаря электростатическому нековалентному модифицированию биока-

тализатора тримерами ХН и ХС [14, 15]. Вычислительные результаты свидетельствуют и о продуктивности ковалентной модификации (после бензохиноновой активации ГАГ-лигандов) гиалуронидазы по одному (тримером ХС) или нескольким связывающим центрам (тримерами ХС или ХН) биокатализатора [17–19]. Предпочтительность выбора эффективного модификатора, конкретного ГАГ-лиганда, может определить будущее экспериментальное исследование указанных производных гиалуронидазы с отмеченными ГАГ-лигандами. Заметные перспективы связаны с получением генно-инженерных производных новых форм гиалуронидазы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jung H. Hyaluronidase: an overview of its properties, applications, and side effects. *Archives of Plastic Surgery*. 2020;47(4):297-300. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.00752>
- Meyer K, Rapoport MM. The hydrolysis of chondroitin sulfate by testicular hyaluronidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1950;27(2):287-293.
- Hoffman P, Meyer K, Linker A. Transglycosylation during the mixed digestion of hyaluronic acid and chondroitin sulfate by testicular hyaluronidase. *Journal of Biological Chemistry*. 1956;2:653-663.
- Sankaranarayanan NV, Nagarajan B, Desai UR. So you think computational approaches to understanding glycosaminoglycan-protein interactions are too dry and too rigid? Think again! *Current Opinion in Structural Biology*. 2018;50:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.12.004>
- Yang J, Chi L. Characterization of structural motifs for interactions between glycosaminoglycans and proteins. *Carbohydrate Research*. 2017;452:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2017.10.008>
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes EGS. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2005;16(5):507-511. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000181325.08926.9c>
- Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes EGS, Vink H, Nieuwdorp M. Endothelial glycocalyx as a potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2009;20(1):57-62. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328321b587>
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink Y, van Zandvoort MA, onde Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, function, and visualization. *Pflügers Archiv*. 2007;454(3):345-359. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0212-8>
- Manello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *International Angiology*. 2014;33(3):236-242.
- Andreozzi GM. Role of sulodexide in treatment of CVD. *International Angiology*. 2014;33(3):255-262.
- Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and endothelium: biological role and pharmacological effects. *International Angiology*. 2014;33(3):243-254.
- Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *International Angiology*. 2014;33:263-274.
- Maksimenko A, Turashev A, Fedorovich A, Rogoza A, Tischenko E. Hyaluronidase proof for endothelial glycocalyx as partaker of microcirculation disturbances. *Journal of Life Science*. 2013;7(2):171-188.
- Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами. *Биоорганическая химия*. 2018;44(2):147-157.
- Maksimenko AV, Beabealashvili RS. Conformational alterations of bovine testicular hyaluronidase 3D-model during molecular docking with glycosaminoglycan ligands. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2018;44(2):165-172. (In Russ.).
- Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Димеры и тримеры хондроитина в молекулярном докинге с бычьей тестикулярной гиалуронидазой. *Биоорганическая химия*. 2020;46(2):151-157.
- Maksimenko AV, Beabealashvili RS. Dimers and trimers of chondroitin in molecular docking of bovine testicular hyaluronidase. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020;46(2):181-186. (In Russ.).
- Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка. *Биохимия*. 2015;80(3):348-357.
- Maksimenko AV, Turashev AD, Beabealashvili RS. Stratification of chondroitin sulfate binding sites in 3D-model of bovine testicular hyaluronidase and effective size of glycosaminoglycan coat of the modified protein. *Biochemistry*. 2015;80(3):348-357. (In Russ.).
- Maksimenko A. Theoretical research of interactions between glycosidases and glycosaminoglycan ligands with molecular docking and molecular dynamics methods. *Cardiology and Cardiovascular Research*. 2020;4(4):220-230.
- Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Теоретическое изучение взаимодействия биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами методами молекулярного докинга и молекулярной динамики. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):17-25.
- Maksimenko AV, Sakharova YS, Beabealashvili RS. Influence of glycosaminoglycan derivative on the function of hyaluronidase. Theoretical research of interaction between an enzyme and glycosaminoglycan ligands using molecular docking and molecular dynamics. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):17-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603115>
- Максименко А.В., Щечилина Ю.В., Тищенко Е.Г. Гликозаминогликановое микроокружение гиалуронидазы в регуляции ее эндогликозидазной активности. *Биохимия*. 2003;68(8):1055-1062.
- Maksimenko A.V., Schechilina Y.V., Tischenko E.G. The glycosaminoglycan microenvironment of hyaluronidase for regulation of its endoglycosidase activity. *Biochemistry*. 2003;68(8):1055-1062. (In Russ.).
- Миленкина С.Г., Дельвер Е.П., Белогуров А.А., Бибилашвили Р.Ш., Арзамасцев Е.В., Староверов И.И. Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пулолаза). *Кардиологический вестник*. 2019;15(4):12-21.
- Milenkina SG, Delver EP, Belogurov AA, Bibilashvili RSh, Arzamastsev EV, Staroverov II. What we know today about thrombolytic drug recombinant prourokinase (purolase). *Russian Cardiology Bulletin*. 2019;15(4):12-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.002>
- Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г., Бреусов А.А., Винницкий А.А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите. *Урология*. 2020;3:56-62.
- Kulchavenya EV, Shevchenko SYu, Cherednichenko AG, Breusov AA, Vinitskiy AA. New opportunities of using hyaluronidase in chronic prostatitis. *Urologia*. 2020;3:56-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2020.3.56-62>

Поступила 27.04.2022

Received 27.04.2022

Принята к печати 29.06.2022

Accepted 29.06.2022

Митохондрии кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки

© О.С. СОТНИКОВ¹, Т.И. ВАСЯГИНА²¹ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Избыточная физическая нагрузка организма атлета в спортивном соревновании или животного в эксперименте при аналогичной нагрузке сопровождается стрессом, часто со спонтанным прекращением подвижности. Это состояние иногда может завершаться внезапной сердечной смертью, одной из причин которой физиологи и клиницисты считают возможные изменения в сократительном или трансляционном аппарате кардиомиоцитов. Однако необходимо иметь в виду, что главными структурами, участвующими в энергообеспечении сердца, могут быть митохондрии кардиомиоцитов, служащие интеграторами всех его функций, крайне нуждающихся в обеспечении аденозинтрифосфата.

Цель исследования. Выявить диапазон предельных морфологических изменений митохондрий кардиомиоцитов животных при однократной избыточной физической нагрузке.

Материал и методы. Работа проведена в рамках комплексного морфо-функционального исследования на 24 беспородных собаках-самцах. Использовался бег на тредмиле до полного прекращения двигательной активности животного по способу K. Arakawa. Структуру кардиомиоцитов субэпикардальной зоны правого предсердия исследовали методами трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты. В работе показана морфологическая мультикинетика крист митохондрий при вариантах нормального функционирования организма, а также резкой перестройке кардиомиоцитов при избыточной физической нагрузке, которая вызывает массивный протеолиз сократительных белков с обильным обводнением кардиомиоцитов и функционально значимыми изменениями митохондрий. Деструкция основных энергетических органелл с появлением большого количества лизосом совпадает с падением двигательной активности животного.

Заключение. Результаты экспериментов демонстрируют, что диапазон предельно допустимых морфологических изменений при предельных физических нагрузках у собак, видимо, заключается в зависимом от протеолиза обводнений кардиомиоцитов, нарушении белково-липидного взаимоотношения в кристах с их отделением от периферической мембраны и плотными контактами депротенинированных липидных мембран кристы митохондрий.

Ключевые слова: физическая нагрузка кардиомиоцитов, электронная микроскопия кардиомиоцитов, морфология митохондрий, митохондриальная мембрана, кристы митохондрий.

Информация об авторах:

Сотников О.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6065-3757>Васягина Т.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0012-3716>Автор, ответственный за переписку: Сотников О.С. — e-mail: ossotnikov@mail.ru

Как цитировать:

Сотников О.С., Васягина Т.И. Митохондрии кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):44–50. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703144>

Mitochondria of cardiomyocytes after excessive physical activity

© O.S. SOTNIKOV¹, T.I. VASYAGINA²¹Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia;²Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Objective. To identify the range of acceptable morphological changes in mitochondria of cardiomyocytes of animals after a single excessive physical activity.

Material and methods. Morphological and functional research of 24 mongrel male dogs was carried out. We used treadmill running until complete cessation of animal's motor activity according to the method proposed by Arakawa K. Structure of cardiomyocytes in subepicardial zone of the right atrium was studied by transmission electron microscopy.

Results. There was morphological multikinetics of mitochondrial crist in normal functioning, as well as acute rearrangement of cardiomyocytes during excessive physical exertion. Excessive physical activity causes massive proteolysis of contractile proteins with abundant edema of cardiomyocytes and functionally significant changes in mitochondria. Destruction of the main energy organelles with appearance of a large number of lysosomes coincide with decrease in motor activity of the animal.

Conclusion. The range of maximum permissible morphological changes under extreme physiological loads in dogs apparently consists in proteolysis-dependent edema of cardiomyocytes, violation of protein-lipid relationship in crystals with their separation from peripheral membrane and dense contacts of deproteinized lipid membranes of mitochondria.

Keywords: physical activity, cardiomyocytes, electron microscopy of cardiomyocytes, mitochondrial morphology, mitochondrial cristae.

Information about the authors:

Sotnikov O.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6065-3757>

Vasyagina T.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0012-3716>

Corresponding author: Sotnikov O.S. — e-mail: ossotnikov@mail.ru

To cite this article:

Sotnikov OS, Vasyagina TI. Mitochondria of cardiomyocytes after excessive physical activity. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):44–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703144>

Введение

Перед нами стояла задача: выяснить, может ли сократительная функция сердца при чрезмерных нагрузках «до упора», кроме геномных изменений [1], вызвать сердечную патологию, например, при избыточной физической нагрузке. Широко известны случаи внезапной сердечной смерти у спортсменов [2, 3]. Смерть и тяжелое «финишное» состояние, видимо, требуют дополнительных объяснений. Как нам кажется, базисные болезни не могут являться непосредственной причиной смерти [4]. Кризисом жизни вернее считать прекращение или нехватку подачи энергии для генерации обменных процессов в самых уязвимых клетках организма — кардиомиоцитах или нейронах. Это требует при исследовании избыточных физических нагрузок первостепенного анализа структурных изменений органелл энергообеспечения кардиомиоцитов — митохондрий, их биоэнергетической емкости [5]. К сожалению, морфологических исследований этой главной органеллы при физических нагрузках недостаточно, особенно при максимальной затрате энергии.

МТХ — это полифункциональные органеллы всех ядерных клеток. Поддержание митохондриальной функции имеет решающее значение для кардиомиоцитов с высокими требованиями к обеспечению энергией [6]. Составляя около 30% от общего объема клетки, митохондрии производят через окислительное фосфорилирование 6 кг аденозинтрифосфата (АТФ) в сутки для поддержания насосной функции сердца [7]. К настоящему времени детально описаны две самостоятельные мембраны митохондрий [8]. Внешняя подобна обычной билипидной клеточной мембране, внутренняя также билипидная, локально связанная с внешней и обеспечивающая главные метаболические процессы, которая образует глубокие инвагинации — кристы [9–11]. Митохондрии вступают в функционально значимые контакты с большинством других органелл клеток [12–14]. Важную роль в деятельности митохондрий и в случае деструктивных изменений кардиомиоцитов играют протеолитические процессы [15, 16]. Белки при лизисе и деструкции отдают большое количество связанной в норме воды [17–19]. Мы предполагаем, что с помощью интеграции физических свойств белков, пептидов, липидов и воды может быть создана молекулярная модель митохондрии. Проанализированы и структурные последствия накопления при мышечных перегрузках

убиквитин- и кальпоин-протеолитических систем в кардиомиоцитах [20, 21]. Электронно-микроскопические исследования могут помочь оценить значимость энергообеспечения кардиомиоцитов при максимальных физических нагрузках.

Цель исследования — выявить морфологические изменения мембран митохондрий кардиомиоцитов животных при однократной избыточной (максимальной) физической нагрузке до мышечного отказа.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 24 беспородных половозрелых собаках-самцах от 1,5 до 3 лет. Работа проведена в полном соответствии с этическими принципами Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) 1986 г., решением об использовании лабораторных животных №26/12 от 26 декабря 2019 г., а также рекомендациями этического комитета Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, протокол №18/05 от 18 мая 2021 г. на разрешение публикации данного исследования.

Животных содержали в стационарных условиях вивария 14 дней, где они проходили карантин, осмотр ветеринара и соответствующую вакцинацию. Все собаки были здоровы. Их масса составляла в среднем $14,2 \pm 0,9$ кг. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003. Вычисляли среднее арифметическое, ошибку среднего арифметического, определяли достоверность различия (p). Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в естественных условиях до эксперимента составляла $103,8 \pm 23,6$ уд/мин. После эксперимента средняя ЧСС — $174,5 \pm 36,8$ уд/мин ($p < 0,02$) (рис. 1, а). ЧСС и концентрация лактата необходимы для представлений экспериментаторов о физиологическом состоянии животного. С целью оценки уровня работоспособности организма регистрировалась продолжительность бега животных. Для биохимических анализов брали кровь (рис. 1, б) из латеральной подкожной вены голени собаки натощак и определяли содержание лактата энзимотическим методом [22]. Средняя концентрация лактата в крови — $6,2 \pm 4,01$ мг %, после забега — $6,8 \pm 3,87$ мг % ($p < 0,4$).

Сопоставимые данные можно получить в забеге «до отказа», как в нашем эксперименте. Необходимо отметить

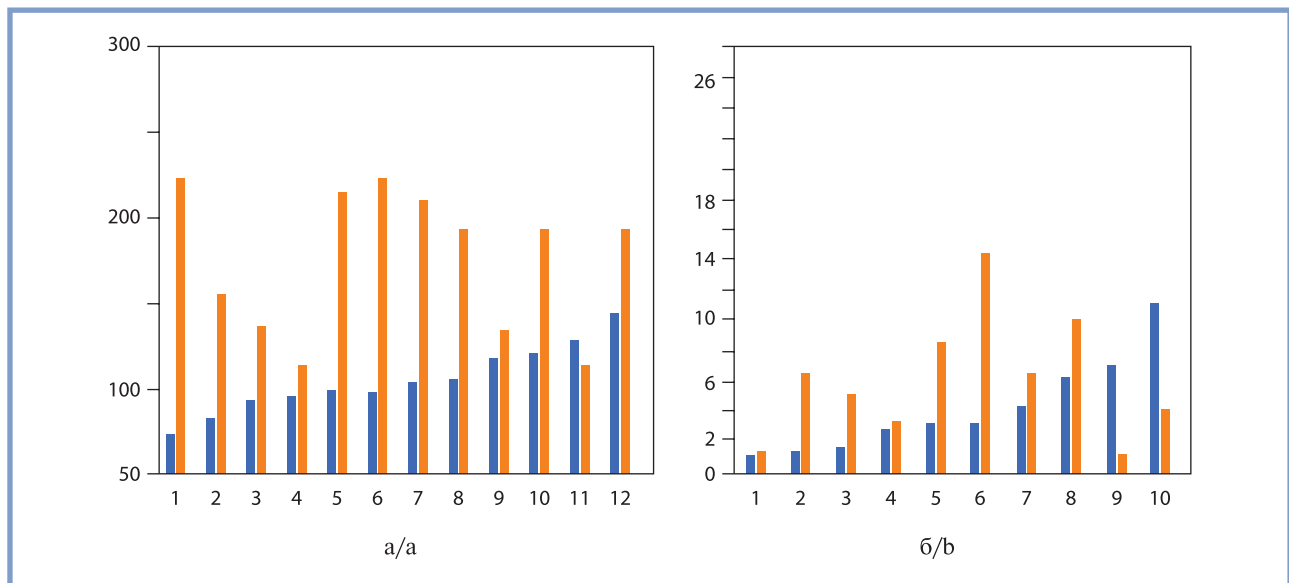


Рис. 1. Статистика функционального состояния животных.

а — частота сердечных сокращений на оси абсцисс; синий — до забега и оранжевый — после забега (уд/мин); б — концентрация лактата; синий — перед забегом и оранжевый — после забега, на оси абсцисс (мг %); на оси ординат — номер животного.

Fig. 1. Statistics of functional state of the animals.

a — heart rate (abscissa axis); blue — before the race, orange — after the race; b lactate concentration; blue — before the race and orange — after the race (abscissa axis — mg %, ordinate axis — number of the animal).

значительную вариабельность регистрируемых параметров у отдельных животных (см. рис. 1), что свидетельствует о различном исходном состоянии адапционно-функционального резерва экспериментальных животных. Поэтому анализ функциональных параметров проводился таким образом, что за 100% принималось функциональное фоновое значение показателя, а все последующие изменения рассчитывались в процентах от этого фона. Однократная предельная двигательная нагрузка вызывает резкое усиление инотропной и хронотропной функций сердца. Степень прироста частоты колебаний в пределах от 28 до 183% относительно фоновых значений. Аритмия не отмечалась. Заметно участие вспомогательных мышц: пасть раскрыта, язык синовен. Концентрация молочной кислоты после физической нагрузки увеличивалась у всех в 3,5 раза, кроме 2 собак, и колебалась неравномерно.

1-я группа (12 собак) вначале использовалась как контрольная, а затем получала однократную избыточную двигательную нагрузку — бег на тредмиле со скоростью 15 км/ч до предела сил по К. Агакава. Нарастание частоты сердцебиений превосходит динамику дыхательных экскурсий. Растет кислородный долг. В дыхании принимают участие вспомогательные мышцы. Бег становится неустойчивым. Животные пытаются тормозить ленту тредмила, отказываясь выполнять нагрузку. Сразу после забега и окончания физиологических исследований одной собаки (примерно 7 мин) она выводилась из эксперимента с соблюдением правил гуманного обращения с животными. Сердце выделяли у собаки под внутривенным наркозом (30 мг/кг барбитурата натрия) и при управляемом дыхании.

Образцы ткани сразу же подвергали глутар-осмиевой фиксации при температуре 4 °С, которая сочетает преимуществва обоих фиксаторов [23]. Использовали 2,5% раствор глутарового альдегида (glutaraldehyde, Acros Organics, США),

приготовленного на 0,1 М какодилатном буфере, pH 7,4 и 1% раствор OsO₄ (Osmium tetroxide, Sigma-Aldrich, Германия). Материал ориентировали и заключали в эпон. Миокард идентифицировали на серийных полугонких срезах, приготавливаемых на ультрамикротоме UC7 Leica Microsystems (Австрия), окрашенных кризильным фиолетовым и основным фуксином. Ультратонкие срезы контрастировали 4% водным раствором уранилацетата, 0,4% цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе Morgagni 268D (FEI, Нидерланды) с видеокамерой Mega View III. Хотя электронная микроскопия не является строго гистохимическим методом, общеизвестно, что она служит четким маркером, в основном липидных мембран, а также мембранных и других белков и полипротеинов.

Результаты

Структурная гетерогенность митохондрий кардиомиоцитов в контроле. На препаратах кардиомиоцитов правого предсердия одиночные МТХ в контроле обычно имеют удлиненную, эллипсоидную форму, продольно ориентированы между пучками и окружены светлой цитоплазмой. Имеются и одиночные шаровидные МТХ малого размера. Это, видимо, поперечные срезы тех же органелл. В норме встречаются и одиночные митохондрии с деформированными кристами. Мембраны митохондрий часто плохо дифференцируются и выглядят как широкие, расплывчатые, нечеткие контуры в отличие от мембран нервных волокон этих же препаратов (рис. 2).

У основания крист особенно велико скопление белковых молекул, которые делают контуры этого участка внутренней мембраны размытыми. Иногда прослеживаются агрегаты между наружной и внутренней мембраной. Постепенно образуется «крыша» кристы (рис. 2, а), которая, видимо, имеет важное функциональное значение, так как

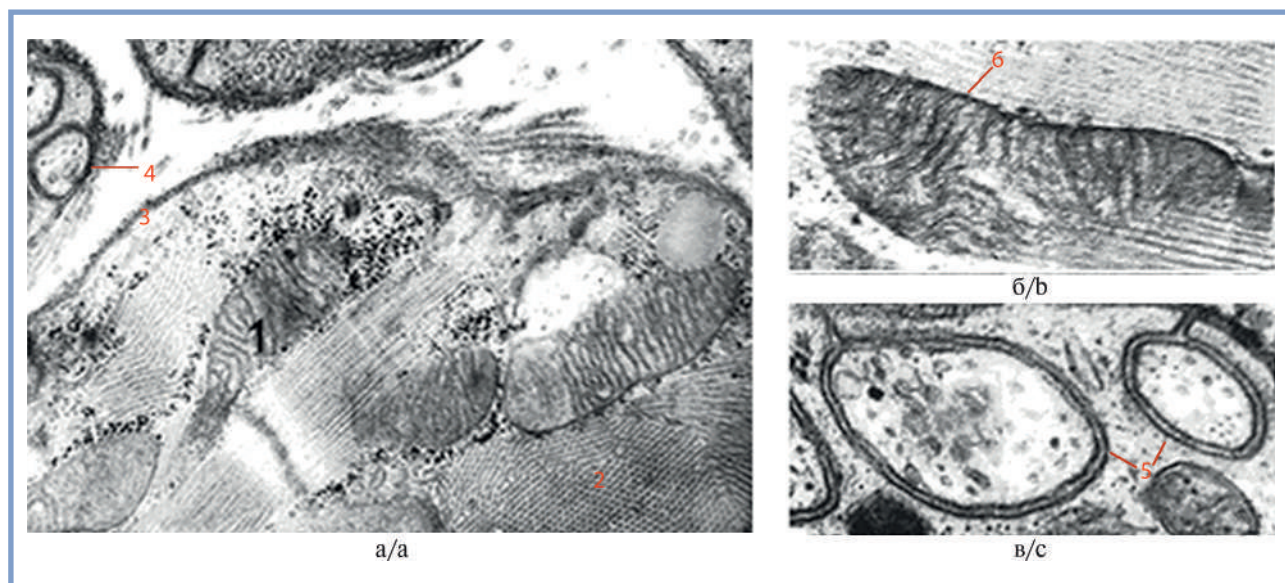


Рис. 2. Особенности мембран и продольная ориентация субсарколеммальных митохондрий в сократительном кардиомиоците.
1 — митохондрии; 2 — миофибриллы; 3 — сарколемма; 4 — пучок безмиелиновых нервных волокон; 5 — нейролемма; 6 — наружная мембрана митохондрии. Ув. а — 25 000; б, в — 50 000.

Fig. 2. Membrane features and longitudinal orientation of subsarcolemmal mitochondria in a contractile cardiomyocyte.
1 — mitochondria; 2 — myofibrils; 3 — sarcolemma; 4 — bundle of myelin-free nerve fibers; 5 — neurolemma; 6 — outer membrane of mitochondria. a — $\times 25\ 000$; b, c — $\times 50\ 000$.

перекрывает ее полость. Можно предположить, что это лишь временное восстановление фрагмента внутренней мембраны, признак какого-то функционального процесса кристы. Область у основания открытой кристы оказывается самой неустойчивой структурой (*locus minoris resistencia*) (рис. 3, в, д—ж). Именно здесь впервые удается наблюдать формирование мембранных полусферических петель варикозностей (см. рис. 3, в), которые отделяются от внутренней мембраны. При локальном сближении и точечном слиянии внутренних поверхностей мембран крист в нескольких соседних участках образуется цепочка варикозностей (см. рис. 3, ж). Это приводит к неотмеченному ранее временному точечному соединению гидрофильных слоев противоположных мембран кристы, как это бывает при образовании щелевых или плотных межклеточных контактов (см. рис. 3, в, е). Варикозная деформация предполагает не только локальное слияние двух билипидных слоев, но и перераспределение белкового матрикса внутри кристы. Альтерация белок-липидных взаимоотношений при нормальном функционировании миоцитов, видимо, свидетельствует о каких-то морфо-физиологических процессах, включая синтез белка аденозинтрифосфатазы.

Структурные изменения кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки. На электронно-микроскопических снимках правого предсердия после предварительного бега у собак, прежде всего, выявляется деструкция (протеолиз) саркомеров, с нарушением четкой геометрической картины дисков и массивное обводнение структур кардиомиоцитов.

Как известно, в связи с денатурацией протеинов выделяется масса свободной воды. Возникает резко выраженное разрыхление и расщепление мышечных пучков. Саркоплазма сильно обводнена (рис. 4), частично превратилась в бульон протеиновых компонентов, которые обла-

дают свойствами поверхностно-активных веществ, существенно влияющих на структуру и функцию клеток, плотное контактирование мембран и фрагментацию крист при избыточной физической нагрузке.

Под влиянием поверхностного натяжения обводненного матрикса МТХ кардиомиоцитов меняют свою форму с эллипсоидной на шаровидную (рис. 5). После забега сферических митохондрий в препаратах становится на 20% больше, чем эллипсоидных в норме, а в некоторых участках они составляют почти 100%.

Большинство МТХ окружены жидкой фазой саркоплазмы и группируются в агрегаты, иногда очень крупные. Появляются блэбы МТХ с отработанным матриксом, который приобретает темный цвет и маскирует кристы. Процесс деградации миофибрилл происходит одновременно с депротеинизацией МТХ. Отмечается появление лизосом (см. рис. 4). У отдельных органелл в связи с протеолизом теперь хорошо различимы обе МТХ-мембраны (рис. 5, б). Вполне естественно, что протеолиз охватывает и белковые молекулы кристы. Разрушение этих протеинов приводит к постепенному тотальному сближению наружных гидрофильных слоев билипидных мембран крист и их слиянию, напоминающему щелевые и плотные контакты (*gap junction*, *tight junction*) наружных клеточных мембран. Возможно, это важный момент в работе МТХ, так как липидные слои при разрушении специфических белков нормальных крист и матрицы МТХ наверняка не могут выполнять функцию энергообеспечения, синтеза АТФ. В этом, вероятно, состоит основная причина «инвалидации» кардиомиоцитов.

Обсуждение

Электронно-микроскопические исследования МТХ в норме и после избыточной физической нагрузки выяв-

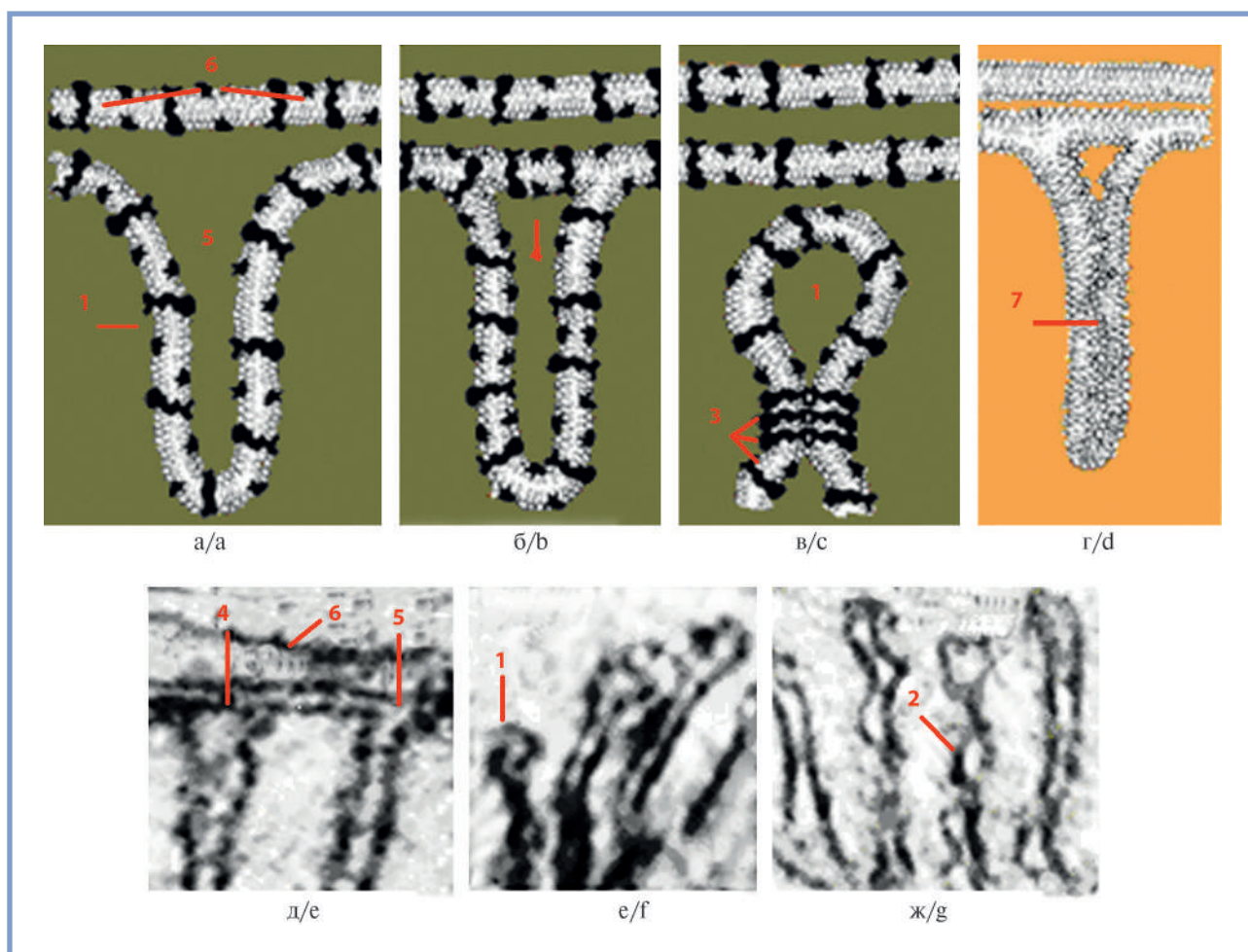


Рис. 3. Морфологическая кинетика мембран и межмембранного пространства крист.

а — открытая полость кристы; б, д — «крыша», перекрывающая ее полость; в, е — отделение крист от внутренней мембраны; г — локальное слияние мембран крист после физической нагрузки; ж — варикозная деформация крист; 1 — булавовидные терминалы крист; 2 — варикозности кристы; 3 — локальное слияние противоположных мембран кристы; 4, 5 — закрытая и открытая полости крист; 6 — наружная мембрана митохондрии; 7 — сужение матрикса между наружной и внутренней мембранами кристы. Ув. 55 000.

Fig. 3. Morphological kinetics of membranes and intermembrane space of cristae.

a — open cavity of the cristae; b, e — «roof» covering its cavity; c, f — separation of cristae from the inner membrane; d — local fusion of cristae membranes after physical exertion; g — varicose deformity of cristae; 1 — club-shaped terminals of cristae; 2 — varicosity of the cristae; 3 — local fusion of the opposite cristae membranes; 4, 5 — closed and open cavities of cristae; 6 — outer membrane of the mitochondria; 7 — narrowing of the matrix between the outer and inner membranes of cristae. $\times 55\ 000$.

ляют обширные структурные преобразования митохондрий кардиомиоцитов. Так как для МТХ характерна полифункциональность, их структурные компоненты должны обладать даже в норме значительным разнообразием. Поэтому, возможно, описанные в работе не отмеченные ранее морфо-физиологические видоизменения крист МТХ в норме отражают кинетику взаимосвязанных физиологических процессов.

Как известно, запасов АТФ в организме практически нет [24]. Реакции АТФ осуществляются цепочкой из 5 белковых респираторных суперкомплексов в стенках крист и матриксе между ними. Эта цепь респирасом — ангстремный транспортный путь протонов [25]. Естественно предположить, что даже столь малые геометрические модификации взаиморасположения молекул липидов и белков, в кристах не могут не сказаться на активности синтетических процессов. Мы же, кроме точечных и локальных слияний билипидных слоев крист с вытеснением белков между ними, обнаружили также отделе-

ние крист от внутренней мембраны МТХ с появлением объемных изменений матрикса органеллы. Структурные изменения МТХ кардиомиоцитов, перенесших резкое увеличение активности при избыточной физической нагрузке, можно считать сходными с патологическими. Большое количество МТХ оказывается либо полностью лишенными внутренней мембранной организации, либо имеющими признаки резко измененных мембран, лишившихся специфических белков, участвующих в энергообеспечении кардиомиоцитов. Выявлены критические нарушения белково-липидных взаимоотношений, таких как внутри крист с тотальным слиянием их стенок, подобных традиционным физиологически значимым мембранным контактам (см. рис. 3) и даже изменение формы митохондрий на шаровидную. В основе описанных процессов, видимо, лежит выраженный протеолиз миофибрилл с накоплением свободной воды и значительной депротеинизацией мембран МТХ — органелл энергообеспечения кардиомиоцитов. Это фактически переходящее

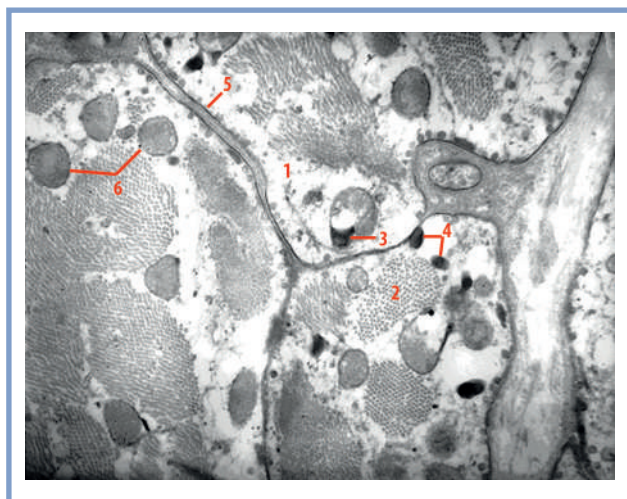


Рис. 4. Резкое обводнение саркоплазмы, протеолиз и расщепление пучков миофибрилл под влиянием предельной физической нагрузки.

1 — жидкая фракция саркоплазмы; 2 — расщепленные пучки миофибрилл и нарушение кристаллической упорядоченности миозиновых и актиновых белков; 3 — блэб митохондрии с обработанным матриксом; 4 — лизосомы; 5 — наружная мембрана кардиомиоцита; 6 — Ув. 16 000.

Fig. 4. Acute watering of sarcoplasm, proteolysis and splitting of myofibril bundles under extreme physical exertion.

1 — liquid fraction of sarcoplasm; 2 — split bundles of myofibrils and violation of crystal ordering of myosin and actin proteins; 3 — bleb mitochondria with a spent matrix; 4 — lysosomes; 5 — outer membrane of a cardiomyocyte; 6 — $\times 16\,000$.

к собственной патологии состояние кардиомиоцитов (парабиоз, паранекроз). Оно не требует срочного и полного прекращения физической активности, но нуждается, по Н.Е. Введенскому [26], в обеспечении некоторой восстановительной двигательной активности и последующем пополнении запасов энергии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Corrado D, Basso C, Thiene G. Pros and cons of screening for sudden cardiac death in sports. *Heart*. 2013;99(18):1365-1373. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302160>
- Maron BJ, Haas TS, Duncanson ER, Garberich RF, Baker AM, Mackey-Bojack S. Comparison of the Frequency of Sudden Cardiovascular Deaths in Young Competitive Athletes Versus Nonathletes: Should We Really Screen Only Athletes? *American Journal of Cardiology*. 2016;117(8):1339-1341. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.026>
- Бокерия О.Л., Исприян А.Ю. Внезапная сердечная смерть у спортсменов. *Анналы аритмологии*. 2013;10(1):31-39. Bokeriya OL, Ispiryay AYU. Vnezapnaya serdechnaya smert u sportstmenov. *Annaly aritmologii*. 2013;10(1):31-39. (In Russ.).
- Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Бокерия О.А., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть при заболевании почек. *Анналы аритмологии*. 2009;2:39-44. Bokeria LA, Yarusovsky MB, Bokeria OA, Biniashvili MB. Sudden cardiac death in kidney disease. *Annaly aritmologii*. 2009;2:39-44. (In Russ.).
- Mookerjee SA, Gerencser AA, Nicholls DG, Brand MD. Quantifying intracellular rates of glycolytic and oxidative ATP production and consumption using extracellular flux measurements. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(17):7189-7207.
- Степанов А.В., Байдюк Е.В., Сакута Г.А. Характеристики митохондрий кардиомиоцитов крыс с хронической сердечной недостаточностью. *Цитология*. 2016;58(11):875-882.

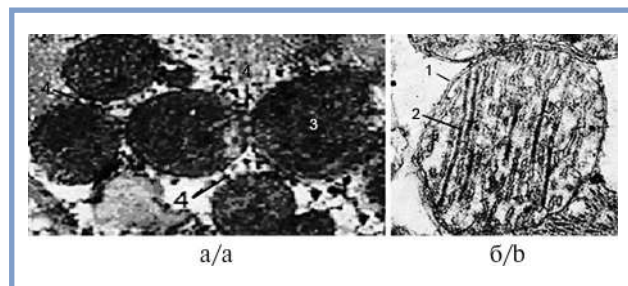


Рис. 5. Изменение митохондрий после предельной физической нагрузки животного.

а — сферическая деформация митохондрий; б — слияние мембранных стенок крист и демаскирование их материалом лизированного матрикса. 1 — наружная мембрана митохондрий после протеолиза; 2 — контакт мембранных стенок крист; 3 — сферическая деформация митохондрий и их заполнение разрушенным матриксом; 4 — адгезия органелл агрегатами лизированного матрикса. Ув. а — 40 000; б — 55 000.

Fig. 5. Changes in mitochondria after extreme physical activity.

а — spherical deformation of mitochondria; б — fusion of membrane walls of cristae and their unmasking by the material of lysed matrix. 1 — outer membrane of mitochondria after proteolysis; 2 — contact of membrane walls of cristae; 3 — spherical deformation of mitochondria and their filling with destroyed matrix; 4 — adhesion of organelles by aggregates of lysed matrix. а — $\times 40\,000$; б — $\times 55\,000$.

Заключение

Результаты экспериментов демонстрируют, что диапазон морфологических изменений при мышечном отказе у собак, видимо, заключается в зависимом от протеолиза обводнении кардиомиоцитов, нарушении белково-липидного взаимоотношения в кристах с их отделением от периферической мембраны и плотными контактами депротенизированных липидных мембран кристы митохондрии.

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

12. Lackner LL. The Expanding and Unexpected Functions of Mitochondria Contact Sites. *Trends in Cell Biology*. 2019;29(7):580-590. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.02.009>
13. Wu H, Carvalho P, Voeltz GK. Here, there, and everywhere: The importance of ER membrane contact sites. *Science*. 2018;361(6401):eaan5835. <https://doi.org/10.1126/science.aan5835>
14. Wong YC, Kim S, Peng W, Krainc D. Regulation and Function of Mitochondria-Lysosome Membrane Contact Sites in Cellular Homeostasis. *Trends in Cell Biology*. 2019;29(6):500-513. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.02.004>
15. Barbot M, Meinecke M. Reconstitutions of mitochondrial inner membrane remodeling. *Journal of Structural Biology*. 2016;196(1):20-28. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2016.07.014>
16. Alam S, Abdullah CS, Aishwarya R, Morshed M, Bhuiyan MS. Molecular Perspectives of Mitochondrial Adaptations and Their Role in Cardiac Proteostasis. *Frontiers in Physiology*. 2020;27(11):1054. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01054>
17. Кляйвярайнен А.И. Динамическое поведение белков и их функции. Л.: Наука; 1980. Kaivarainen AI. Dinamicheskoe povedenie belkov i ih funkci. L.: Nauka; 1980. (In Russ.).
18. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. М.: КДУ; 2012;524. Finkelstein AV, Ptitsyn OB. Fizika belka. M.: KDU; 2012;524. (In Russ.).
19. Garcia-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Insete J, Barba I. Myocardial edema: a translational view. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(5):931-939. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.01.010>
20. Portbury AL, Willis MS, Patterson C. Tearin' up my heart: proteolysis in the cardiac sarcomere. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(12):9929-9934. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.170571>
21. Munkanatta Godage DNP, VanHecke GC, Samarasinghe K, Feng HZ, Hiske M, Holcomb J, Yang Z, Jin JP, Chung CS, Ahn YH. SMYD2 glutathionylation contributes to degradation of sarcomeric proteins. *Nature communications*. 2018;9(1):4341. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06786-x>
22. Gutmann I, Wahlefeld AW. L-(+)-Lactate, determination with lactate dehydrogenase and NAD. In: *Methods in Enzymatic Analysis*, 2nd edn, ed. New York: Academic Press; 1974;1464-1468.
23. Бисерова Н.М. Методы визуализации биологических ультраструктур. Подготовка биологических объектов для изучения с помощью электронных и флуоресцентных конфокальных лазерных микроскопов. Практическое руководство для биологов. М.: Товарищество научных изданий. КМК. 2013. Biserova NM. Metody vizualizatsii biologicheskikh ultrastruktur. Podgotovka biologicheskikh obyektov dlya izucheniya s pomoshchyu elektronnykh i fluoritsentnykh konfokalnykh lazernykh mikroskopov. Prakticheskoye rukovodstvo dlya biologov. M.: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy. KMK; 2013. (In Russ.).
24. Signes A, Fernandez-Vizarra E. Assembly of mammalian oxidative phosphorylation complexes I-V and supercomplexes. *Essays in Biochemistry*. 2018;62(3):255-270. <https://doi.org/10.1042/EBC20170098>
25. Paggio A, Checchetto V, Campo A, Menabò R, Di Marco G, Di Lisa F, Szabo I, Rizzuto R, De Stefani D. Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria. *Nature*. 2019;572(7771):609-613. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1498-3>
26. Введенский. Н.Е. Полное собрание сочинений. Л.: Изд-во ЛГУ им. А.А. Жданова; 1954. Vvedensky NE. The complete collection of works. L.: Izd-vo LGU im. A.A. Zhdanova; 1954. (In Russ.).

Поступила 21.06.2021

Received 21.06.2021

Принята к печати 12.04.2022

Accepted 12.04.2022

Белок sST2 у работающих лиц, его связь с функциональными и биохимическими маркерами риска развития сердечно-сосудистой патологии

© Т.В. БЛИНОВА, Л.А. СТРАХОВА, И.А. УМНЯГИНА, В.В. ТРОШИН, Ю.В. ИВАНОВА

Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить уровень sST2 белка в сыворотке крови у работающих лиц молодого и среднего возраста, установить его связь с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. В исследование включены 86 работников металлургического завода Нижегородской области — мужчины в возрасте от 29 до 51 года (средний возраст $39,1 \pm 9,5$ года, стаж работы — $14,5 \pm 7,7$ года, II группа здоровья). В сыворотке крови определяли концентрацию sST2 белка, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, показатели оксидативного стресса, антиоксидантной способности сыворотки, восстановленного глутатиона. Всем лицам была выполнена стандартная электрокардиография в 12 отведениях, определялся индекс массы тела, измерялось артериальное давление.

Результаты. При концентрации sST2, находящейся в пределах референсных значений от 20,0 до 34,0 нг/мл, частота повышенных/пониженных уровней функциональных и биохимических показателей риска развития сердечно-сосудистой патологии превышала данные показатели при уровне sST2 менее 20 нг/мл. При этом они не отличались от ее значений при концентрации sST2 более 34,0 нг/мл, превышающей верхний порог референсного значения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что взаимосвязь показателей риска развития сердечно-сосудистой патологии с белком sST2 у работающих мужчин молодого и среднего возраста начинает обнаруживаться при концентрации данного белка более $26,4 \pm 3,9$ нг/мл, находящейся в пределах референсных значений. Это позволило оценить белок sST2 как возможный индикатор состояния сердечно-сосудистой системы и риска развития болезней системы кровообращения у работающих лиц молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: белок sST2, здоровые лица, функциональные и биохимические показатели, сердечно-сосудистые заболевания.

Информация об авторах:

Блинова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5254-9378>

Страхова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0672-6622>

Умнягина И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9276-7043>

Трошин В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7077-0014>

Иванова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4379-0228>

Автор, ответственный за переписку: Блинова Т.В. — e-mail: btvdn@yandex.ru

Как цитировать:

Блинова Т.В., Страхова Л.А., Умнягина И.А., Трошин В.В., Иванова Ю.В. Белок sST2 у работающих лиц, его связь с функциональными и биохимическими маркерами риска развития сердечно-сосудистой патологии. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):51–57. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703151>

sST2 protein in working persons, its relationship with functional and biochemical markers of cardiovascular risk

© T.V. BLINOVA, L.A. STRAKHOVA, I.A. UMYNAGINA, V.V. TROSHIN, YU.V. IVANOVA

Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Objective. To assess serum sST2 protein in young and middle-aged workers and to establish its relationship with cardiovascular risk factors.

Material and methods. The study included 86 workers of metallurgical plant of the Nizhny Novgorod region. These were men aged 29–51 years (mean age 39.1 ± 9.5 years, period of employment 14.5 ± 7.7 years, health group II). We analyzed serum sST2 protein, total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, triglycerides, glucose, indicators of oxidative stress, antioxidant capacity of serum and reduced glutathione. All individuals underwent standard 12-lead electrocardiography. Body mass index and blood pressure were measured.

Results. Incidence of increased/decreased functional and biochemical indicators of cardiovascular risk was higher in serum sST2 within the reference values (20.0—34.0 ng/ml) compared to sST2 <20.0 ng/ml. Functional and biochemical indicators did not differ from appropriate values in serum sST2 >34.0 ng/ml exceeding the upper limit of reference values.

Conclusion. The relationship between cardiovascular risk and serum sST2 protein in young and middle-aged workers can be detected at a concentration of this protein >26.4±3.9 ng/ml within the reference values. This made it possible to evaluate serum sST2 protein as a possible indicator of cardiovascular risk in young and middle-aged workers.

Keywords: sST2 protein, healthy individuals, functional and biochemical markers, cardiovascular diseases.

Information about the authors:

Blinova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5254-9378>

Strakhova L.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0672-6622>

Umnyagina I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9276-7043>

Troshin V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7077-0014>

Ivanova Ju.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4379-0228>

Corresponding author: Blinova T.V. — e-mail: btvnd@yandex.ru

To cite this article:

Blinova TV, Strakhova LA, Umnyagina IA, Troshin VV, Ivanova JuV. sST2 protein in working persons, its relationship with functional and biochemical markers of cardiovascular risk. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):51–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703151>

Введение

Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у работающих лиц молодого и среднего возраста является актуальной задачей здравоохранения. На заболеваемость сердечно-сосудистой системы в этом возрасте оказывают влияние широко распространенные факторы риска, такие как отсутствие физической активности, курение, абдоминальное ожирение, повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия, повышенное содержание глюкозы в крови [1]. Работающие в зависимости от вида профессиональной деятельности могут подвергаться воздействию различных факторов производственной среды: физических, химических, биологических, физическим перегрузкам и перенапряжению, которые могут оказать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему.

В направлении выявления болезней системы кровообращения продолжается интенсивный поиск новых информативных и чувствительных биомаркеров, позволяющих в ранние сроки диагностировать сердечно-сосудистую патологию или предсказать ее развитие. В последние годы внимание исследователей обращено на белок ST2, который в 2002 г. был определен как биомаркер миокардиального стресса и фиброза кардиомиоцитов [2]. Белок ST2 является рецептором интерлейкина-33 (IL-33) и состоит из двух изоформ: трансмембранной (клеточной, ST2L), и растворимой (циркулирующей, sST2), которая может быть обнаружена в сыворотке крови [3]. Показано, что комплекс IL-33/ST2L оказывает кардиопротективное действие, препятствуя развитию фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов и способствуя улучшению функциональной способности миокарда. Белок sST2, напротив, имея высокое родство к IL-33, способен связываться с ним, приводя к блокированию системы IL-33/ST2L и устранению кардиопротективного эффекта [4]. Отмечено, что sST2 может непосредственно связываться и взаимодействовать с макрофагами и модулировать воспалительную реакцию [5]. В последние годы sST2 стали рассматривать в качестве нового маркера сердечно-сосудистых заболе-

ваний и клинических состояний, связанных с сердечной недостаточностью (СН) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Была выявлена его более высокая прогностическая значимость по сравнению с натрийуретическими пептидами. В результате данный белок был представлен как перспективный надежный биомаркер в оценке прогноза ИБС, СН, фиброза и ремоделирования сердца [6].

Несмотря на интенсивные исследования роли белка sST2 в развитии болезней кровообращения, нерешенных вопросов относительно данного маркера очень много. Не приведено достаточно данных по изучению концентрации sST2 в сыворотке крови популяции здоровых людей. Не определена связь sST2 с маркерами оксидативного стресса (ОС) и воспаления, не исследована его роль как фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии у работающих лиц.

Цель исследования — оценить уровень sST2 белка в сыворотке крови у работающих мужчин молодого и среднего возраста, установить его связь с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы

В клиническом отделе Нижегородского научно-исследовательского институт гигиены и профпатологии Роспотребнадзора в рамках периодического медицинского осмотра было выполнено одномоментное исследование на предмет изучения связи растворимого ST2 белка (sST2) с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, а именно: возрастом работников, индексом массы тела (ИМТ), уровнем АД, метаболическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), показателями углеводного и липидного обменов, ОС и воспаления.

Проведенное исследование не нарушало права и не подвергало опасности обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). *Критерии включения* в исследование: лица мужского пола со II группой здоровья, возраст от 25

до 51 года, стаж работы не менее 5 и не более 15 лет, отсутствие острых инфекционных заболеваний, подписанное информированное согласие. *Критерии не включения:* лица женского пола, возраст моложе 25 лет и старше 51 года, острые инфекционные заболевания и период реабилитации после них, обострения хронических неинфекционных заболеваний, ИБС, инсульт, сахарный диабет, онкологические заболевания. До включения в исследование все участники были осведомлены о целях и процедуре исследования, подписано добровольное информированное согласие на участие в нем, а также на обработку персональных данных.

На основании установленных критериев в исследование включены 86 человек — мужчины в возрасте от 29 лет до 51 года, стаж работы от 7 до 14 лет. По состоянию здоровья данные лица имели II группу здоровья [7].

Согласно протоколу у каждого обследованного проводили измерение антропометрических данных (рост, масса тела). Ожирение диагностировали по классификации ВОЗ (1997). ИМТ рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Измерение систолического и диастолического АД проводили аускультативным методом по Н.С. Короткову [8].

Всем лицам была выполнена стандартная ЭКГ в 12 отведениях. При анализе ЭКГ-заключения учитывали метаболические изменения в сердечной мышце в виде нарушений в регулярности ритма сердца (правильный или неправильный), частоте сердечных сокращений, проводимости. Также отмечали наличие гипертрофии различных отделов сердца.

Дислипидемию диагностировали в случае отклонения от нормы одного и более показателей липидограммы: общего холестерина (ХС) — более 5,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) — более 3,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — 1,7 ммоль/л и более, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) — менее 1,0 ммоль/л [9]. Отбор проб крови у обследуемых осуществляли утром натощак (в период с 7 до 10 ч утра). Сыворотку крови получали стандартным методом и хранили до исследования при температуре -70 — -80 °С. Концентрацию sST2 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов *Presage ST2 Assay* фирмы *Critical Diagnostics* (Германия). Диапазон референтных значений sST2 в сыворотке крови здоровых доноров, по данным производителей набора, составил 1,75—34,0 нг/мл. Содержание 8-ОНдГ (маркер ОС)

и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов DNA Damage ELISA Kit (Enzo LifeSciences, Швейцария и «Вектор Бест», Россия). Концентрацию ХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, ЕГ и глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью наборов реагентов и анализатора биохимического Konelab 20 (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндия). Показатели ОС и общей антиоксидантной способности сыворотки (АОС) определяли с помощью наборов реагентов PerOx (TOS/TOC) Kit и ImAnOx (TAS/TAC) Kit (Immundiagnostik, Германия). Уровень ОС и АОС оценивали качественно по рекомендации производителей наборов как низкий, средний и высокий, количественно выражали в концентрации пероксидов в сыворотке крови. Уровень восстановленного глутатиона (GS) определяли в цельной крови по методу Элмана [10]. Все лица, включенные в исследование, не предъявляли жалоб на состояние здоровья. Однако у этих лиц были обнаружены отклонения от нормального уровня показателей, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии. Клинико-функциональные характеристики включенных в исследование лиц представлены в **табл. 1**.

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc, USA). Используя критерий Шапиро—Уилка, был проведен анализ нормальности распределения признаков в каждой группе. Для признаков, имеющих нормальное распределение, характеристика распределений оценивалась при вычислении средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ). Достоверность различий средних величин между группами оценивалась с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. Для признаков, распределение которых отклонялись от нормального, данные представлены как медиана $\text{Med} \pm \text{IQR}$ (25—75%), а достоверность различий оценивалась по критерию U Манна—Уитни. С целью определения степени связи между 2 случайными величинами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Для сравнения долей в 2 и более независимых группах использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости результатов исследования принимался при $p < 0,05$. Значения p от 0,05 и до 0,1 включительно расценивались как тенденция.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц

Table 1. Clinical and functional characteristics of study persons

Показатель	Группа обследуемых, ($n=86$), абс., %
Мужской пол	86 (100)
Средний возраст, лет, Med, 25—75%	38 (31—42)
Уровень АД 130/85 и более, мм рт.ст.	45 (52,3)
Избыточная масса тела ИМТ от 25 и до 30 $\text{кг}/\text{м}^2$	36 (41,8)
Ожирение ИМТ от 30 и более, $\text{кг}/\text{м}^2$	15 (17,4)
Изменения на ЭКГ (нарушения внутрижелудочковой проводимости, аритмия, синдром ранней реполяризации, блокада ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка сердца)	64 (74,4)
Глюкоза, более 6,1 ммоль/л	9 (10,4)
Дислипидемия	33 (38,4)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа (%) и Med (25—75%), где Med — медиана, (25—75%) — квартили; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЭКГ — электрокардиограмма.

Результаты

Анализ частоты выявления различных концентраций sST2 в сыворотке крови обследуемых показал, что sST2 был обнаружен в сыворотке крови всех обследованных лиц. Его концентрация колебалась от 8,3 до 59,3 нг/мл, составляя в среднем 22,5 (16,7–30,1) нг/мл. Повышенные концентрации sST2 в сыворотке крови (более 34,0 нг/мл) были выявлены у 12 из 86 человек (13,9% от общего числа обследуемых). У 74 (86,1%) человек концентрация sST2 колебалась в пределах референсных значений (1,75–34,0 нг/мл), составляя 20,2 (15,9–30,1) нг/мл. Для анализа взаимосвязи между исследуемыми функциональными, биохимическими показателями и уровнем sST2 все обследуемые разделялись на три группы в зависимости от уровня sST2: 1-я группа ($n=34$) — с концентрацией sST2 менее среднего значения 20 нг/мл — от 8,3 до 19,9 нг/мл (15,7 (13,9–17,6) нг/мл); 2-я группа ($n=40$) — с концентрацией sST2 более среднего значения 20,0 нг/мл — от 20,4 до 32,9 нг/мл (25,9 (22,7–30,1) нг/мл); 3-я группа ($n=12$) — с концентрацией sST2,

превышающей в среднем на 25,5% верхнюю границу референсного значения 34,0 нг/мл — от 35,2 до 59,3 нг/мл (42,1 (40,3–50,0) нг/мл).

Данные анализа повышенных/пониженных значений функциональных и биохимических показателей при разной концентрации sST2 в сыворотке крови представлены в табл. 2 и 3.

Установлено, что во 2-й группе доля лиц с высоким нормальным АД и артериальной гипертензией превышала в 1,8 раза данный показатель в 1-й группе ($p^*_{1-2}=0,020$, критерий χ^2). Гипертрофия левого желудочка сердца констатировалась у 17,5% обследуемых во 2-й группе и только у 2,9% в 1-й ($p^*_{1-2}=0,045$, критерий χ^2). Во 2-й группе выявлялись чаще повышенный уровень ХС — в 1,9 раз и нарушения других показателей липидограммы — в 2,3 раза относительно группы 1 ($p^*_{1-2}=0,054$ и $p^*_{1-2}=0,047$ соответственно, критерий χ^2). Не выявлено различий между группами в частоте выявления лиц с изменениями на ЭКГ, а также лиц с повышенной массой тела и ожирением. Не обнаружена связь между концентрацией sST2 и возрастом обследуемых.

Таблица 2. Частота выявления повышенных значений функциональных и биохимических показателей у работающих лиц при разной концентрации sST2, абс. (%)

Table 2. Incidence of increased functional and biochemical parameters in working people at different serum sST2

Показатель	Группа обследуемых			p (критерий U Манна—Уитни)
	1-я группа, $n=34$	2-я группа, $n=40$	3-я группа, $n=12$	
Концентрация sST2 (нг/мл), Мед (25–75%)	15,7 (13,9–17,6)	25,9 (22,7–30,1)	42,1 (40,3–50,0)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Средний возраст (годы), Мед (25–75%)	34 (31–42)	39 (34–41)	31 (30–42)	$p_{1-2}=0,26$ $p_{1-3}=0,12$ $p_{2-3}=0,05$
Частота выявления повышенных значений показателя, абс. (%):				p^* (критерий χ^2)
Уровень АД 130/85 и более, мм рт.ст.	12 (35,3)	25 (62,5)	8 (66,6)	$\chi^2=5,441; p^*_{1-2}=0,020$ $\chi^2=3,552; p^*_{1-3}=0,060$ $\chi^2=0,069; p^*_{2-3}=0,793$
Избыточная масса тела ИМТ от 25 и до 30, кг/м ²	17 (50,0)	14 (35,0)	5 (41,7)	$\chi^2=1,699; p^*_{1-2}=0,193$ $\chi^2=0,247; p^*_{1-3}=0,620$ $\chi^2=0,177; p^*_{2-3}=0,675$
Ожирение ИМТ от 30 и более, кг/м ²	5 (14,7)	9 (22,5)	1 (8,3)	$\chi^2=0,700; p^*_{1-2}=0,394$ $\chi^2=0,318; p^*_{1-3}=0,574$ $\chi^2=1,193; p^*_{2-3}=0,275$
Изменения на ЭКГ (нарушения внутрижелудочковой проводимости, аритмия, синдром ранней реполяризации, блокада ножки пучка Гиса)	19 (52,9)	28 (71,1)	9 (75,0)	$\chi^2=1,581; p^*_{1-2}=0,209$ $\chi^2=1,361; p^*_{1-3}=0,244$ $\chi^2=0,112; p^*_{2-3}=0,738$
Гипертрофия левого желудочка сердца	1 (2,9)	7 (17,5)	2 (16,6)	$\chi^2=4,040; p^*_{1-2}=0,045$ $\chi^2=2,741; p^*_{1-3}=0,098$ $\chi^2=0,004; p^*_{2-3}=0,947$
Глюкоза, более 6,1 ммоль/л	0 (0)	8 (21,1)	1 (8,3)	$\chi^2=7,624; p^*_{1-2}=0,006$ $\chi^2=2,896; p^*_{1-3}=0,089$ $\chi^2=0,878; p^*_{2-3}=0,349$
ХС, более 5,0 ммоль/л	8 (23,5)	18 (45,0)	7 (58,3)	$\chi^2=3,717; p^*_{1-2}=0,054$ $\chi^2=4,889; p^*_{1-3}=0,028$ $\chi^2=0,657; p^*_{2-3}=0,418$
ЛПНП-ХС, более 3,0 ммоль/л; ТГ более 1,7 ммоль/л; ЛПВП-ХС менее 1,0 ммоль/л	5 (15,0)	14 (34,7)	6 (50,0)	$\chi^2=3,966; p^*_{1-2}=0,047$ $\chi^2=6,072; p^*_{1-3}=0,014$ $\chi^2=0,878; p^*_{2-3}=0,349$

Примечание. p (критерий U Манна—Уитни) — достоверность различий в средних уровнях sST2 и возраста между 1-й, 2-й и 3-й группами; p^* (критерий χ^2) — достоверность различий в частоте выявления повышенных значений исследуемых показателей между 1-й, 2-й и 3-й группами. АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЭКГ — электрокардиограмма; ХС — холестерин; ЛПНП-ХС — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3. Средний уровень и частота выявления повышенных/пониженных значений биохимических показателей у работающих при разной концентрации sST2

Table 3. Mean level and incidence of increased/decreased values of biochemical parameters in working people with different serum sST2

Показатель (референтные значения)	Группы обследуемых			p
	1-я группа, n=34	2-я группа, n=40	3-я группа, n=12	
Концентрация sST2 (1,75—34,0 нг/мл)	15,7 (13,9—17,6)	25,9 (22,7—30,1)	42,1 (40,3—50,0)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Средний уровень (M±σ) и частота выявления (абс. (%)) повышенных/пониженных значений показателя:				
ОС (менее 310 мкмоль/л)	242,8±140,6	472,4±263,0	647,4±312,2	$p_{1-2}^{**}=0,023$ $p_{1-3}^{**}=0,0001$ $p_{2-3}^{**}=0,001$
Уровень ОС (высокий) более 320 мкмоль/л	14 (41,2)	29 (72,5)	9 (75,0)	$\chi^2=7,408; p_{1-2}^*=0,007$ $\chi^2=4,059; p_{1-3}^*=0,040$ $\chi^2=0,029; p_{2-3}^*=0,865$
АОС (более 280 мкмоль/л)	309,2±26,5	329,3±35,1	330,8±31,7	$p_{1-2}^{**}=0,044$ $p_{1-3}^{**}=0,045$ $p_{2-3}^{**}=0,81$
Уровень АОС (высокий) более 310 мкмоль/л	8 (23,5)	26 (65,0)	9 (75,0)	$\chi^2=12,727; p_{1-2}^* < 0,001$ $\chi^2=10,085; p_{1-3}^*=0,002$ $\chi^2=0,419; p_{2-3}^*=0,518$
GS (800—1300 мкмоль/л)	999,8±135,5	920,2±183,7	835±166,1	$p_{1-2}^{**}=0,12$ $p_{1-3}^{**}=0,001$ $p_{2-3}^{**}=0,158$
Уровень GS менее 800,0 мкмоль/л	2 (5,9)	7 (17,5)	4 (33,3)	$\chi^2=2,322; p_{1-2}^*=0,128$ $\chi^2=5,893; p_{1-3}^*=0,016$ $\chi^2=1,387; p_{2-3}^*=0,239$
СРБ (до 8 мг/л)	2,1±1,9	4,95±3,8	3,75±1,8	$p_{1-2}^{**}=0,015$ $p_{1-3}^{**}=0,012$ $p_{2-3}^{**}=0,297$
Уровень СРБ более 3,0 мг/л	8 (23,5)	23 (57,5)	7 (58,3)	$\chi^2=8,713; p_{1-2}^*=0,004$ $\chi^2=4,889; p_{1-3}^*=0,028$ $\chi^2=0,003; p_{2-3}^*=0,960$
8-ОНдГ (до 30,0 нг/мл)	33,4±7,1	40,2±9,3	39,6±6,5	$p_{1-2}^{**}=0,001$ $p_{1-3}^{**}=0,011$ $p_{2-3}^{**}=0,826$
Уровень 8-ОНдГ более 30,0 нг/мл	8 (23,5)	33 (82,5)	7 (58,3)	$\chi^2=25,867; p_{1-2}^* < 0,001$ $\chi^2=4,889; p_{1-3}^*=0,028$ $\chi^2=3,037; p_{2-3}^*=0,082$

Примечание. В соответствии с критерием Шапиро—Уилка распределение показателей ОС, АОС, GS, СРБ, 8-ОНдГ соответствовало нормальному распределению в каждой группе: ОС — W расч 0,949, 0,948 и 0,861 для 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно; АОС — W расч 0,935, 0,942 и 0,862 для 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно; GS — W расч 0,934, 0,941 и 0,860 для 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно; СРБ — W расч 0,951, 0,949 и 0,863 для 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно; 8-ОНдГ — W расч 0,977, 0,952 и 0,868 для 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно; p (критерий U Манна—Уитни) — достоверность различий в средних уровнях sST2 между 1-й, 2-й и 3-й группами; p^{**} (t -критерий Стьюдента) — достоверность различий в средних уровнях исследуемых показателей между 1-й, 2-й и 3-й группами; p^* (критерий χ^2) — достоверность различий в частоте выявления повышенных значений исследуемых показателей между 1-й, 2-й и 3-й группами; sST2 — растворимая фракция белка ST2; ОС — оксидативный стресс; АОС — антиокислительная способность сыворотки; GS — восстановленный глутатион; СРБ — С-реактивный белок; 8-ОНдГ — 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин.

Во 2-й группе выявлено значительное число лиц с высоким уровнем ОС (более 320 мкмоль/л) — 72,5% относительно 41,2% в 1-й группе ($p_{1-2}^*=0,007$, критерий χ^2). При этом количество пероксидов в сыворотке крови работающих 2-й группы достоверно превышало их уровень у работающих 1-й группы (472,4±263,0 мкмоль/л против 294,8±140,6 мкмоль/л, $p=0,023$, t -критерий Стьюдента). У значительного числа лиц 2-й группы наблюдалось повышенное содержание в сыворотке крови 8-ОНдГ (более 30 нг/мл) — 83,3% обследуемых против 24,1% в 1-й группе ($p_{1-2}^* < 0,001$, критерий χ^2). Концентрация 8-ОНдГ в сыворотке крови работающих 2-й группы достоверно превышала таковую в 1-й группе (40,2±9,3 нг/мл против

33,4±7,1 нг/мл, $p=0,001$, t -критерий Стьюдента). Выявлена прямая корреляционная связь слабой силы между содержанием 8-ОНдГ и sST2 в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах ($R=0,29$, $p=0,007$ (коэффициент корреляции Спирмена)).

Во 2-й группе выявлено значительное число лиц с уровнем СРБ более 3 мг/л — 57,5% относительно 23,5% в 1-й группе ($p_{1-2}^*=0,004$, критерий χ^2). Средний уровень СРБ в сыворотке крови работающих 2-й группы достоверно превышал его уровень у работающих 1-й группы (4,95±3,8 мг/л против 2,1±1,9 мг/л, $p=0,015$, t -критерий Стьюдента).

Анализ АОС сыворотки крови показал, что высокий уровень АОС (более 310 мкмоль/л) констатировался

у 65,0% лиц 2-й группы и только у 23,0% лиц 1-й группы ($p^*_{1-2} < 0,001$, критерий χ^2). При этом число разложившихся экзогенно введенных пероксидов в сыворотке крови работающих 2-й группы достоверно превышало их уровень у работающих 1-й группы ($329,3 \pm 35,1$ мкмоль/л против $309,2 \pm 26,5$ мкмоль/л, $p = 0,044$, t -критерий Стьюдента). Во 2-й группе наблюдалось большее число лиц со сниженным уровнем GS (менее 800,0 мкмоль/л) — 17,5% относительно 5,9% в 1-й группе ($p^*_{1-2} = 0,128$, критерий χ^2).

В группе лиц с повышенными концентрациями sST2 в сыворотке крови (более 34,0 нг/мл) (3-я группа) среднее содержание всех исследуемых маркеров и частота выявления их повышенных/пониженных уровней достоверно превышали данные показатели относительно 1-й группы (с содержанием sST2 в сыворотке крови менее 20 нг/мл). Не было выявлено достоверной разницы показателей относительно 2-й группы (с содержанием sST2 в сыворотке крови от 20 до 34,0 нг/мл).

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты выявили взаимосвязь между концентрацией sST2 в сыворотке крови работающих лиц и рядом конституциональных, функциональных и биохимических показателей. У большего числа лиц с концентрацией sST2 в сыворотке крови от 20,0 до 34,0 нг/мл относительно обследуемых, в сыворотке крови которых содержание sST2 было менее 20,0 нг/мл, наблюдались изменения на ЭКГ, повышенное АД, увеличение в сыворотке крови ХС, глюкозы, негативные изменения в составе липидограммы. То есть обнаруживалось наличие факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, у данных лиц отмечались высокий уровень ОС, повышенное содержание в сыворотке крови 8-ОНдГ — маркера ОС, свидетельствующего о фрагментации ДНК и разрыве ее нитей, повышенная доля лиц со сниженным уровнем GS, был выявлен повышенный уровень СРБ. Следует отметить, что не было обнаружено статистически значимых различий в частоте выявления перечисленных биомаркеров и их уровней между лицами с концентрацией sST2 в сыворотке крови от 20,0 до 34,0 нг/мл и с концентрацией sST2 более 34,0 нг/мл (верхний предел референтного значения).

Проведенное одномоментное исследование не дало возможности установить причинно-следственные отношения между sST2 и изученными показателями у работающих лиц. Для их выяснения требуются более углубленные экспериментальные и клинические исследования. Однако полученные данные показывают, что изменения функциональных и биохимических показателей риска развития сердечно-сосудистой патологии у части работающих лиц констатируются при концентрации sST2, находящейся в пределах референтных значений — от ее средней величины (20,0 нг/мл) до верхней границы референтного значения (34,0 нг/мл). Вопрос относительно порогового уровня sST2, начиная с которого данный биомаркер приобретает свою значимую диагностическую и прогностическую ценность, окончательно не установлен. FDA США приняло значения

sST2 более 35 нг/мл в качестве предиктора неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности. Концентрация sST2 49,0 нг/мл была определена как предельное значение для прогнозирования сердечной смерти и повторной госпитализации с чувствительностью и специфичностью 72 и 75% соответственно [11]. Согласно наблюдениям других исследователей симптомы сердечной недостаточности проявлялись при уровне sST2 более 27,4 нг/мл, то есть ниже порога, рекомендованного для оценки прогноза при хронической СН [12]. Нельзя не обратить внимание на практически здоровых субъектов с уровнем sST2 в сыворотке крови от 20,0 до 34,0 нг/мл. Можно предположить необходимость более углубленного обследования данных лиц на предмет выявления доклинической сердечно-сосудистой патологии. Причиной ее возникновения при данной концентрации sST2 может быть негативное воздействие данного белка на кардиозащитную роль системы IL33/ST2L. Отрицательную роль в развитии субклинической сердечно-сосудистой патологии может играть избыточное образование свободных радикалов и снижение антиоксидантной защиты. Активные формы кислорода, воздействуя на клетки эндотелия, способствуют выделению эндотелина 1, который повышает экспрессию sST2. Данные ряда авторов свидетельствуют о влиянии sST2 на процесс поляризации макрофагов в направлении образования макрофагов M1, активирующих систему воспаления [13]. Кроме того, нарушается выработка IL-10, противовоспалительного цитокина, экспрессия которого стимулируется системой IL-33/ST2. В результате происходит стимуляция воспалительных реакций [14]. Об этом свидетельствует превышение «базовой» концентрации в сыворотке крови СРБ (более 3 мг/л) у обследуемых лиц с концентрацией sST2 более 20,0 нг/мл. По-видимому, белок sST2 уже в концентрации физиологической нормы (от 20 до 34 нг/мл) может ингибировать кардиозащитные эффекты и приводить к дисфункции сердечной мышцы. Вполне возможно, что такие эпизоды, как нарушение реполяризации, проводимости, транзиторной тахи- или брадикардии, аритмии, возникающие у практически здоровых субъектов, обусловлены влиянием растворимого ST2 и нарушениями в системе IL-33/ST2. Определение уровня растворимого ST2 белка может дать ценную информацию о патофизиологии болезней системы кровообращения на доклинической стадии.

Заключение

Полученные данные показывают, что взаимосвязи sST2 с биомаркерами риска развития сердечно-сосудистой патологии у работающих мужчин молодого и среднего возраста начинаются при концентрации sST2 в сыворотке крови 25,9 (22,7—30,1) нг/мл при референтном уровне данного показателя 1,75—34,0 нг/мл. Это позволило оценить белок sST2 как возможный индикатор состояния сердечно-сосудистой системы у работающих лиц молодого и среднего возраста и риска развития болезней системы кровообращения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕРФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>.
- Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>
- Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111-121. Kamardinov DK, Songurov RN, Ioshina VI, Buziashvili Yu.I. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2020;60(2):111-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>
- Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Копьева К.В., Гармаева О.В., Огуркова О.Н., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертерадефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(3):140-150.
- Teplakov AT, Tarasov NI, Isakov LK, Grakova EV, Sinkova MN, Kopieva K., Garmayeva OB, Ogurkova ON, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV. Prognosis of cardiovascular events after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with chronic heart failure: the value of increasing concentration of endothelin-1 and soluble forms of ST2 protein in blood plasma. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2018;17(3):140-150. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-140-150>
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, Iacoviello M, Scicchitano P. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;18:15314-15328. <https://doi.org/10.3390/molecules181215314>
- Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27-41. Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD, Protasov VN, Protasova DE, Kuznetsova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2634>
- Приказ Минздрава РФ от 13 марта 2019 года №124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Приказ Минздрава РФ от 13 марта 2019 года N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». (In Russ.)
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020;25(5):3826. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826>
- Giustarini D, Fanti P, Sparatore A, Matteucci E, Rossi R. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent. *Biochem Pharmacol*. 2014;89:246-254. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.03.005>
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
- Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:697837. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.697837>
- Yndestad A, Marshall AK, Hodgkinson JD, Tham EL, Sugden PH, Clerk A. Modulation of interleukin signalling and gene expression in cardiac myocytes by endothelin-1. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010;42:263e272. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.10.021>
- Yang Y, Liu H, Zhang H, Ye Q, Wang J, Yang B, Hu X. ST2/IL-33-Dependent Microglial Response Limits Acute Ischemic Brain Injury. *Journal of Neuroscience*. 2017;37(18):4692-4704. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3233-16.2017>

Поступила 11.04.2022

Received 11.04.2022

Принята к печати 17.06.2022

Accepted 17.06.2022

Пятилетний прогноз жизни больных перипартальной кардиомиопатией

© И.А. ЦОЙ, Т.А. АБДУЛЛАЕВ, О.К. ХУДОЙБЕРГАНОВ, С.Т. МИРЗАРАХИМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности течения и прогноза жизни больных перипартальной кардиомиопатией (ПКМП) за пятилетний период наблюдения.

Материал и методы. В исследование включен 51 пациент с ПКМП. Выполнен анализ стандартных клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей. Разделение на группы произведено в зависимости от исходов, зафиксированных через 5 лет наблюдения: 1-я группа — с восстановлением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до нормальных значений (более 50%) и нивелированием клинических признаков сердечной недостаточности (СН); 2-я группа — летальный исход по причине прогрессирования СН или развития внезапной сердечной смерти (ВСС); 3-я группа — пациенты, имеющие отклонения со стороны эхокардиографии (увеличенные размеры сердца, низкая ФВ ЛЖ менее 50%).

Результаты. Восстановление ФВ отмечено у 22 (43%) женщин. К концу первого года летальность от прогрессирования СН наблюдалась в 3 (5%) случаях. В 1 случае — ВСС. В течение 2-го года умерли еще 3 больных вследствие прогрессирования СН. Общая летальность составила 11% ($n=6$). Общая летальность за 5 лет — 12 (24%), где ВСС установлена лишь в 3 случаях, причем одна из них после повторных родов спустя 1 год после начала заболевания. Возраст пациентов, высокие значения частоты сердечных сокращений, уровень гемоглобина при ПКМП не оказывали существенного влияния ($p<0,05$). В 1-й группе исходно наблюдалась более высокая толерантность к физической нагрузке. Наиболее худшие параметры эхокардиографии отмечены у больных с летальным исходом (конечный диастолический размер ЛЖ во 2-й и 3-й группах — $67,73\pm 8,11$ и $66,71\pm 5,83$ соответственно, $p<0,05$). В этих же группах в 33,3% регистрировались наибольшая частота встречаемости полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и отсутствие зубца R или Q-S в 58,3% случаев.

Выводы. Пациенты с неблагоприятным течением заболевания (умершие или имеющие персистирующую СН) характеризуются низким функциональным статусом с тяжелой систолической дисфункцией. Изменения на электрокардиограмме в виде ПБЛНПГ и отсутствия зубца R чаще отмечались в группе умерших пациентов.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, прогноз.

Информация об авторах:

Цой И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6220-4653>Абдуллаев Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8707-4998>Худойбергенов О.К. — <https://orcid.org/0000-0003-3417-8256>Мирзарахимова С.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-1038-2335>Автор, ответственный за переписку: Цой И.А. — e-mail: Tsoigor@mail.ru

Как цитировать:

Цой И.А., Абдуллаев Т.А., Худойбергенов О.К., Мирзарахимова С.Т. Пятилетний прогноз жизни больных перипартальной кардиомиопатией. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):58–62. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703158>

Five-year prognosis of life in patients with peripartum cardiomyopathy

© I.A. TSOI, T.A. ABDULLAEV, O.K. KHUDOYBERGANOV, S.T. MIRZARAKHIMOVA

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract

Objective. To study the features of course and prognosis of life in patients with peripartum cardiomyopathy (PCMP) over a 5-year follow-up period.

Material and methods. The study included 51 patients with PPCM who underwent standard examination. Patients were divided into several groups depending on 5-year outcomes: group 1 — normalization of LVEF ($> 50\%$) and no clinical signs of heart failure; group 2 — death due to progression of heart failure (HF) or sudden cardiac death (SCD), group 3 — patients with echocardiography data abnormalities (enlarged heart chambers, LVEF $< 50\%$).

Results. Normalization of LVEF was observed in 22 (43%) women. After a year, mortality from heart failure progression was 5% ($n=3$). SCD occurred in 1 case. Within 2 years, 3 patients died due to progression of heart failure. Overall mortality was 11% ($n=6$). Overall 5-year mortality was 24% ($n=12$), where SCD was established only in 3 cases (one patient after repeated birth within a year after onset of disease). Age of patients, high heart rate and hemoglobin were not significant predictors in patients with PPCM. There

was a higher baseline tolerance to physical activity in the 1st group. The worst echocardiography parameters were noted in patients with fatal outcomes (LV EDD 67.7 ± 8.1 and 66.7 ± 5.8 in groups 2 and 3, respectively, $p < 0.05$). In the same groups, incidence of left bundle branch block (LBBB) was 33.3%, no R or Q-S wave was recorded in 58.3% of cases.

Conclusion. Patients with unfavorable course of disease (exitus letalis or persistent heart failure) are characterized by low functional status and severe LV systolic dysfunction. ECG changes (LBBB and no R wave) were more common in deceased patients.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, heart failure, prognosis.

Information about the authors:

Tsoi I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6220-4653>

Abdullaev T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8707-4998>

Khudoyberganov O.K. — <https://orcid.org/0000-0003-3417-8256>

Mirzarakhimova S.T. — <https://orcid.org/0000-0002-1038-2335>

Corresponding author: Tsoi I.A. — e-mail: Tsoigor@mail.ru

To cite this article:

Tsoi IA, Abdullaev TA, Khudoyberganov OK, Mirzarakhimova ST. Five-year prognosis of life in patients with peripartum cardiomyopathy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):58–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703158>

Обоснование исследования

Сердечно-сосудистые осложнения развиваются примерно у 1–4% беременных и в 10–20% случаев становятся причиной материнской смертности [1, 2]. Более половины летальных исходов наступают вследствие клапанных заболеваний сердца, расслаивающей аневризмы аорты, тромбоэмболии легочной артерии и перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) [3, 4].

Наличие достаточного количества «белых пятен» в понимании этиологии и патофизиологии, что связано как с низкой заболеваемостью, так и с отсутствием больших рандомизированных исследований, определяет актуальность проблемы ПКМП. Несмотря на относительно редкую частоту встречаемости, уровень летальности при этом заболевании достаточно высок и варьирует, по данным разных исследователей, от 7 до 32% случаев [5, 6].

Вместе с тем течение заболевания может завершиться спонтанным выздоровлением либо регрессировать при адекватно подобранном лечении. По мнению экспертов и специалистов, факторы, влияющие на течение заболевания и прогноз жизни больных, многогранны и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить особенности течения и прогноза жизни больных ПКМП за пятилетний период наблюдения.

Материал и методы

Исследование проводилось по принципам Хельсинкской декларации, и было одобрено локальным этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии Минздрава Республики Узбекистан. Изучены данные 51 пациента с ПКМП, находившегося под наблюдением лаборатории с 2012 по 2017 г. Для постановки диагноза использованы определение и критерии Рабочей группы по изучению перипартальной кардиомиопатии Европейского Общества Кардиологии (2010): «Перипартальная кардиомиопатия является идиопатической кардиомиопатией, представленной СН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), развившейся к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если не определе-

на иная причина СН. ЛЖ может быть не расширен, однако фракция выброса (ФВ) практически всегда ниже 45%» [7].

Была проведена оценка клинико-функциональных и лабораторных данных, собранных при первом осмотре у кардиолога в 3 условных группах, сформированных в зависимости от пятилетних исходов. 1-я группа — с восстановлением ФВ ЛЖ до нормальных значений (более 50%) и нивелированием клинических признаков СН; 2-я группа — летальный исход по причине прогрессирования СН или развития внезапной сердечной смерти (ВСС); 3-я группа — пациенты, имеющие отклонения со стороны эхокардиографии (ЭхоКГ): увеличенные размеры сердца, низкая ФВ ЛЖ менее 50%.

Изучались толерантность к физическим нагрузкам с помощью теста с 6-минутной ходьбой для определения функционального класса (ФК) СН, уровень гемоглобина. Электрокардиографические показатели снимались с 12-канальной ЭКГ. Данные трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) были оценены при помощи ультразвукового аппарата SONOLINE Verso-Pro (Siemens, Германия) по стандартной методике в М- и В-режимах.

Оценивались показатели структуры смертности по критериям прогрессирования СН или развития ВСС. Течение и прогноз жизни изучались по телефону, электронному письму или корреспонденции. В случаях летального исхода данные собирались у свидетелей смерти.

Стандартная терапия ПКМП проводилась по принципам лечения СН согласно рекомендациям ESC [8]: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (88%), антагонисты рецепторов ангиотензина 2 (10%), антагонисты альдостерона (98%), бета-адреноблокаторы (90%), петлевые диуретики (61%), дигоксин (16%). В 1 случае было имплантировано устройство для сердечно-ресинхронизирующей терапии.

При установлении диагноза ПКМП в позднем дородовом периоде решался вопрос о прерывании беременности или родоразрешении, а в случае развития заболевания после родов — прекращении кормления грудью с последующим назначением медикаментозной терапии ХСН.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Вычисляли среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Значение различий определяли с использованием критерия Ньюмена—Кейлса

при сравнении более 2 групп. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2 . Достоверными считали изменения при $p < 0,05$.

Статья была подготовлена в рамках научно-исследовательского гранта Минздрава Республики Узбекистан 2017 г. АНТ Республики Узбекистан «Усовершенствованные диагностики и лечения кардиомиопатий различной этиологии с использованием высокотехнологических методик, позволяющих оптимизировать ведение сердечной недостаточности».

Результаты

За период наблюдения стандартная терапия ХСН, изменявшаяся у больных ПКМП, позволила полностью восстановить сократительную функцию ЛЖ (ФВ ЛЖ $> 50\%$) и нивелировать клинические симптомы СН у 22 (43%) женщин.

Результаты изучения ближайшего прогноза жизни больных ПКМП показали, что к концу первого года наблюдения летальность от прогрессирования патологического процесса имела в 3 (5%) случаях, из них у 2 (4%) непосредственной причиной являлась рефрактерная СН. В 1 случае отмечалось развитие ВСС на фоне стабильного течения ХСН I—II ФК по NYHA.

В течение 2-го года наблюдения умерли еще 3 больных с ПКМП по причине нарастания СН. В результате общая летальность составила 11% ($n=6$). В течение следующих 3 лет летальный исход заболевания зафиксирован еще в 6 (11%) случаях. Причиной смерти в более чем половине случаев стало прогрессирование СН. Общая летальность за 5 лет составила 12 (24%), где ВСС установлена лишь в 3 случаях, причем одна из них после повторных родов спустя 1 год (табл. 1).

Анализ клинико-функциональных характеристик больных с различным исходом заболевания приведен в табл. 2.

Согласно таблице такие показатели, как возраст пациентов, частота сердечных сокращений, уровень гемоглобина, при ПКМП достоверно между группами не отличались. Вместе с тем пациенты с восстановленной ФВ ЛЖ характеризовались исходно более высокой толерантностью к физической нагрузке.

Анализируя данные ЭхоКГ, отмечено, что у выздоровевших пациентов конечный диастолический размер ЛЖ изначально был ниже по сравнению с группой погибших или живых пациентов с низкой ФВ ЛЖ (60,42±4,19 мм против 67,73±8,11 и 66,71±5,83 соответственно, $p < 0,05$), что соответствует значениям конечно-диастолического объема (1-я группа — 179,65±33,73 мл, 2-я группа — 233,86±58,2 мл, 3-я группа — 228,22±45,2 мл; $p < 0,05$) и степени снижения ФВ ЛЖ (1-я группа — 38,53±6,31%, 2-я группа — 30,10±6,52%, 3-я группа — 32,16±7,80%) (табл. 3).

При оценке изменений стандартной ЭКГ отмечено, что у 95% пациентов регистрировался синусовый ритм. У больных с положительным эффектом от проведенной терапии и вылечившихся, регистрируемые исходно нарушения процессов реполяризации (зубец T на изолинии, отрицателен) в динамике, стали положительными. Изменения на ЭКГ отражающие выраженные деструктивные и органические изменения регистрировались у больных с неблагоприятным прогнозом, при этом у 1/3 — ПБЛНПГ и 2/3 — отсутствие зубца R или Q-S комплексы. Желудочковые нарушения ритма сердца чаще регистрировались у больных с сохраняющимися признаками ХСН нарушения (табл. 4).

Обсуждение

По мнению экспертов и специалистов, факторы, влияющие на течение заболевания, многогранны. Как было показано, средний возраст пациентов и исходная частота сердечных сокращений между группами не имели статистически значимых различий. Мы проанализировали показа-

Таблица 1. Структура смертности больных с ПКМП за 5 лет наблюдения

Table 1. Structure of mortality in patients with PCMP over 5-year follow-up period

Период наблюдения	Прогрессирование сердечной недостаточности	Внезапная сердечная смерть	В целом, n (%)
1-й год, n (%)	2 (3,9)	1 (2)	3 (5,9)
2-й год, n (%)	3 (5,9)	—	3 (5,9)
До 5 лет, n (%)	4 (7,8)	2 (3,9)	6 (11,8)
Всего, n (%)	9 (17,6)	3 (5,9)	12 (23,5)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных чисел — абс. (%), n — количество больных.

Таблица 2. Клинико-функциональная характеристика больных с различным исходом заболевания

Table 2. Clinical and functional characteristics of patients with different outcomes of disease

Фактор	1-я группа.	2-я группа.	3-я группа.	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Восстановление ФВ ЛЖ, $n=22$	Умершие, $n=12$	Пациенты с низкой ФВ ЛЖ, $n=17$			
Возраст, лет	30,82±4,73	28,91±6,96	28,65±6,27	н/д	н/д	н/д
ЧСС, уд/мин	96,86±18,96	100,33±26,1	89,38±21,18	н/д	н/д	н/д
САД, мм рт.ст.	104,±15,76	94,58±14,11	100,59±9,66	н/д	н/д	н/д
ТШХ, м	193,3±9,8	142,3±9,8	186,6±11,7	0,000	н/д	<0,05
Гемоглобин, г/л	103,41±30,0	111,08±27,7	119,35±18,90	н/д	н/д	н/д

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой; p — уровень достоверности; н/д — недостоверно.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели у больных с различным исходом заболевания

Table 3. Echocardiography parameters in patients with different outcomes of disease

Фактор	1-я группа. Восстановление ФВ ЛЖ, n=22	2-я группа. Умерши, n=12	3-я группа. Пациенты с низкой ФВ ЛЖ, n=17	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
КДР, мм	60,42±4,19	67,73±8,11	66,71±5,83	<0,05	н/д	<0,05
КСР, мм	48,77±4,20	57,73±7,16	56,18±6,52	<0,05	н/д	<0,05
КДО, мл	179,65±33,73	233,86±58,2	228,22±45,2	<0,05	н/д	<0,05
КСО, мл	115,88±28,02	167,06±50,71	154,74±41,67	<0,05	н/д	<0,05
ЛП, мм	38,84±6,80	40,18±4,19	40,71±6,24	н/д	н/д	н/д
ФВ, %	38,53±6,31	30,10±6,52	32,16±7,80	<0,05	<0,05	н/д

Примечание. КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; p — уровень достоверности; н/д — недостоверно.

Таблица 4. Частота встречаемости различных изменений ЭКГ-показателей, %

Table 4. Incidence of various ECG changes

Показатель	1-я группа. Восстановление ФВ ЛЖ, n=22	2-я группа. Умершие, n=12	3-я группа. Пациенты с низкой ФВ ЛЖ, n=17
ПБЛНПГ	0	33,3	5,9
Нарушение фазы реполяризации	86,4	8,3	53
Отсутствие нарастания зубца R или QS	0	58,3	5,9
ЖЭ высоких градаций	4,5	33,3	47
ПБПНПГ	0	8,3	0
АВ-блокада I степени	0	25	5,9
Фибрилляция предсердий	0	0	1

Примечание. ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада.

тель теста с 6-минутной ходьбой, определяющий толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) и функциональный класс СН, являющийся интегральным показателем, который рассматривается как предиктор смерти больных ХСН. У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания данный тест продемонстрировал достоверные отличия в сторону низкой толерантности и высокого ФК СН. Ряд признаков СН: синусовая тахикардия, низкая ТФН, по отдельности не ассоциировалась с летальным исходом. Однако в комплексе их информативность для прогноза возрастает.

Результаты нашего исследования аналогичны с ранее опубликованными данными о частоте неблагоприятных исходов у больных ПКМП в различных странах. По результатам исследователей из Турции во главе с N. Duran отмечена 30% смертность за 4-летний период наблюдения за 32 больными ПКМП [9]. M. Mahowald в своем исследовании, в котором сроки наблюдения составили более 5 лет, смертность от всех причин зафиксирована и имела показатель 20% при медиане выживаемости 4,2 года; из них 9 женщин (75%) умерли после первого года (диапазон 2—10 лет) [10]. M.A. Akil и соавт. сообщают, что за период наблюдения в течение 32±22 мес среди 58 больных смертность составила 15% [11].

K. Sliwa, углубленно изучающая проблемы ПКМП, наблюдая за 100 женщинами в возрасте 32 лет, сообщает о 15% неблагоприятного течения, при этом летальный исход имел корреляцию с КДР ЛЖ и ФВ ЛЖ [12].

В исследовании IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) по изучению клинических исходов ПКМП в зависимости от исходной ФВ показано, что тяже-

лая дисфункция ЛЖ и выраженное ремоделирование в начале исследования ассоциировались с меньшими шансами на восстановление. Ни один пациент с исходной ФВ ЛЖ <30% и КДР ЛЖ ≥6,0 см не выздоровел через 1 год после родов, тогда как 91% с исходной ФВ ЛЖ ≥30% и КДР ЛЖ <6,0 см восстановили ФВ ЛЖ ($p<0,00001$) [13].

В нашем исследовании больные с неблагоприятным течением заболевания характеризовались исходно низкой толерантностью к физическим нагрузкам, более выраженными процессами ремоделирования сердца, по данным ЭКГ и ЭхоКГ. В то же время сочетание меньшего объема с относительно сохраненной функцией ЛЖ характеризовалось благоприятным течением ПКМП.

Особый интерес в интерпретации результатов клинико-функционального обследования представила группа пациентов ПКМП со стабильным течением. Согласно действующей классификации кардиомиопатий от 1995 г. выделены 5 стадий или периодов заболевания. Продолжительность этих параметров вариабельна и зависит от наличия осложнений и эффективности терапии. Период IV этой классификации определен как стабилизация состояния на фоне поддерживающей терапии, часто с синдромом малого выброса [14].

По мнению J.D. Fet и соавт., если же систолическая функция ЛЖ не возвращается к нормальным показателям в течение полугода после родов, это свидетельствует о развитии стойкой кардиомиопатии [15].

Вместе с тем для выздоровления таких пациентов могут потребоваться и более длительные сроки — клинико-инструментальное улучшение нередко отмечается лишь спустя 2—3 года на фоне постоянной медикаментозной терапии

[10, 16]. В нашем исследовании за 5 лет наблюдения группа со стабильным течением СН характеризовалась промежуточными значениями ЭхоКГ-параметров.

Измененная геометрия и дилатация сердца способствует хаотичному разобщению рано и поздно активируемых участков миокарда, что, в свою очередь, усугубляет нарушение проводимости, которое уже существует в результате имеющегося фиброза, ослабляя сократимость и замедляя скорость проведения [17]. Эти морфологические изменения могут быть причиной электрофизиологических отклонений и формирования внутрижелудочковых блокад. По результатам нашего исследования, у больных с неблагоприятным прогнозом у $\frac{1}{3}$ имелась ПБЛНПГ и в $\frac{2}{3}$ случаев регистрировались QS-комплексы в грудных отведениях. Надо отметить, что пациенты с нормальной ЭКГ имели больший шанс восстановления ФВ ЛЖ, как это показано в исследовании М. Honigberg и соавт. [18], где нормальная ЭКГ была связана с восстановлением ФВ ЛЖ до $\geq 50\%$ (84%

против 49%, $p=0,001$) и 1-годовой выживаемостью (100% против 85%, $p=0,01$).

Данное наблюдение может быть полезным для возможности прогнозирования течения заболевания на основании выявленных изменений используемой доступной в практике ЭКГ.

Выводы

1. Пациенты с неблагоприятным течением заболевания (умершие или имеющие персистирующую СН) характеризуются низким функциональным статусом с тяжелой систолической дисфункцией.

2. Изменения ЭКГ в виде ПБЛНПГ и отсутствия зубца R чаще отмечались в группе умерших пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(suppl 1):1-203. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x>
- Mocumbi AO, Sliwa K, Soma-Pillay P. Medical disease as a cause of maternal mortality: the pre-imminence of cardiovascular pathology. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(2):84-88. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-018>
- Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *American Journal of Critical Care*. 2012;21(2):89-98. <https://doi.org/10.4037/ajcc2012163>
- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silversides CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *Journal American College of Cardiology*. 2016;68(5):502-516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.050>
- Kolte D, Khara S, Aronow WS, Palaniswamy C, Mujib M, Ahn C, Jain D, Gass A, Ahmed A, Panza JA, Fonarow GC. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *Journal American Heart Association*. 2014;3(3):e001056. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001056>
- Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(6):364-370. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.37>
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen D J, Watkins H, Shah A J, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJV. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(8):767-778. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq120>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Duran N, Günes H, Duran I, Biteker M, Özkan M. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;101(2):137-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.11.007>
- Mahowald MK, Basu N, Subramaniam L, Scott R, Davis MB. Long-term Outcomes in Peripartum Cardiomyopathy. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2019;13:13-23. <https://doi.org/10.2174/1874192401913010013>
- Akil MA, Bilik MZ, Yildiz A, Acet H, Ertas F, Simsek H, Polat N, Zengin H, Akilli R, Acacayak E, Kayan F, Ozdemir M, Alan S. Peripartum cardiomyopathy in Turkey: Experience of three tertiary centres. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(5):574-580. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1107531>
- Sliwa K, Förster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *European Heart Journal*. 2006;27(4):441-446. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi481>
- McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, Modi K, Alexis JD, Ramani GV, Semigran MJ, Haythe J, Markham DW, Marek J, Gorcsan J 3rd, Wu WC, Lin Y, Halder I, Pisarcik J, Cooper LT, Fett JD; IPAC Investigators Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):905-914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1309>
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thieme G, Goodwin J, Gyaryas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-842. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841>
- Fett JD, Sundstrom BJ, King ME, Ansari AA. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2002;86(2-3):331-332. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00357-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00357-1)
- Fett JD, Sannon H, Thélisma E, Sprunger T, Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;104(2):125-127. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.09.017>
- Kass DA. Ventricular remodelling: Chamber dyssynchrony and effects of cardiac resynchronization. *European Heart Journal*. 2004;6(9):154-163.
- Honigberg MC, Elkayam U, Rajagopalan N, Modi K, Brillier JE, Drazner MH, Wells GL, McNamara DM, Givertz MM. IPAC Investigators Electrocardiographic findings in peripartum cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 2019;42(5):524-529. <https://doi.org/10.1002/clc.23171>

Поступила 12.04.2022

Received 12.04.2022

Принята к печати 01.08.2022

Accepted 01.08.2022

Синдром Такоцубо и разрыв межпредсердной перегородки — редкое сочетание осложнений транскатетерной пластики митрального клапана

© А.Е. КОМЛЕВ, К.Г. ГАНАЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, М.А. САИДОВА, М.И. МАКЕЕВ, И.В. КУЧИН, Э.В. КУРИЛИНА, Р.С. АКЧУРИН

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

Резюме

Транскатетерные методы лечения тяжелой митральной регургитации, прежде всего, краевая пластика створок митрального клапана, эффективно используется у пациентов высокого хирургического риска, однако несмотря на высокий профиль безопасности, данная процедура не лишена специфических осложнений. Представляем уникальное наблюдение летального исхода после транскатетерной пластики митрального клапана системой MitraClip, осложненное разрывом межпредсердной перегородки и синдромом Такоцубо. Центральным звеном патогенеза явилась высокая легочная гипертензия, тотальному внутрисердечному шунтированию крови справа налево через ятрогенный дефект межпредсердной перегородки. В статье рассматриваются трудности диагностики редкой комбинации осложнений транскатетерного лечения митральной регургитации и обсуждаются особенности отбора пациентов для проведения данного вмешательства.

Ключевые слова: митральная регургитация, транскатетерная пластика митрального клапана, легочная гипертензия, разрыв межпредсердной перегородки.

Информация об авторах:

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

Ганаев К.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8438-2450>

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

Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Кучин И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>

Макеев М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>

Курилина Э.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>

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., Ганаев К.Г., Имаев Т.Э., Саидова М.А., Макеев М.И., Кучин И.В., Курилина Э.В., Акчурин Р.С. Синдром Такоцубо и разрыв межпредсердной перегородки — редкое сочетание осложнений транскатетерной пластики митрального клапана.

Кардиологический вестник. 2022;17(3):63–73. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703163>

Takotsubo syndrome and interatrial septum rupture — a rare combination of complications after transcatheter mitral valve repair

© А.Е. КОМЛЕВ, К.Г. ГАНАЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, М.А. САИДОВА, И.В. КУЧИН, М.И. МАКЕЕВ, Э.В. КУРИЛИНА, Р.С. АКЧУРИН

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Transcatheter mitral valve repair for severe regurgitation (first of all, edge-to-edge repair) is effectively used in high-risk patients. Despite high safety profile, this procedure has certain specific complications. We present a unique case of unfavorable outcome after transcatheter mitral valve repair with MitraClip system complicated by atrial septal rupture and Takotsubo syndrome. Central aspects of pathogenesis were high pulmonary hypertension and total intracardiac right-to-left shunting through iatrogenic atrial septal defect. The authors discuss the difficulties of diagnosing a rare combination of complications after transcatheter treatment of mitral regurgitation and selection of patients for this intervention.

Keywords: mitral regurgitation, transcatheter mitral valve repair, pulmonary hypertension, atrial septal rupture.

Information about the authors:Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>Ganaev K.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8438-2450>Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>Kuchin I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>Makeev M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>Kurilina E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>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, Ganaev KG, Imaev TE, Saidova MA, Kuchin IV, Makeev MI, Kurilina EV, Akchurin RS. Takotsubo syndrome and interatrial septum rupture — a rare combination of complications after transcatheter mitral valve repair. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):63–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703163>

Введение

Митральная регургитация (МР) — наиболее часто встречающийся клапанный порок сердца [1]. Известно, что тяжесть МР коррелирует с развитием и функциональным классом сердечной недостаточности и риском смерти [2–4]. Морфо-функциональная классификация МР, предложенная A. Carpentier, et al, до сих пор широко используется в кардиохирургии [5]. Существуют два типа МР: первичная (дегенеративная) и вторичная (функциональная). Открытая хирургическая коррекция тяжелой МР, являясь до недавнего времени единственным радикальным вариантом лечения, относится к методу выбора. Однако значительная часть пациентов не подвергается открытой хирургической коррекции по причине высокого риска периоперационной летальности, обусловленного как тяжестью основного заболевания, так и сопутствующим коморбидным статусом [6, 7]. В последние годы активно разрабатываются эндоваскулярные методы лечения тяжелой МР с целью восстановления функции митрального клапана (МК) минимально инвазивным способом [8, 9]. В 2008 г. чрескожная пластика МК с помощью системы MitraClip у пациентов высокого хирургического риска с МР тяжелой степени была одобрена для клинического применения в Европе. Являясь транскатетерным аналогом открытой хирургической техники Альфиери, чрескожная пластика МК «край в край» продемонстрировала высокую эффективность в уменьшении степени МР [10]. Однако ввиду относительной новизны метода сохраняет актуальность уточнение критериев отбора потенциальных кандидатов, у которых транскатетерная пластика МК окажется наиболее эффективной, а также поиск предикторов технического неуспеха и периоперационной летальности [11]. Несмотря на высокий профиль безопасности чрескожной коррекции МР, данная процедура не лишена специфических осложнений. К ним относятся прикрепление клипсы к одной створке МК, перфорация и разрыв створки или хорды, эмболизация клипсы, резидуальный митральный стеноз, перфорация стенки левого желудочка (ЛЖ) или аорты, а также ятрогенный дефект межпредсердной перегородки (МПП) [12, 13].

Представляем собственное наблюдение летального исхода после транскатетерной пластики МК системой MitraClip, обусловленного ятрогенным разрывом МПП.

Описание клинического случая

Пациентка, 92 лет, врач-кардиолог, поступила в клинику 03.08.2020 с жалобами на выраженную общую слабость, давя-

щие боли за грудиной без четкой связи с физической активностью, одышку и предобморочные состояния при минимальной физической нагрузке, а иногда и при переходе в вертикальное положение. В 35 лет был диагностирован ревматический митрально-аортальный порок, длительное время проводилась бициллинопрофилактика рецидива ревматической болезни сердца. В течение многих лет постоянная форма фибрилляции предсердий, артериальная гипертония (максимальное АД 170/90 мм рт.ст.), однако в течение последнего года отмечается артериальная гипотония (АД 90—100/60—70 мм рт.ст.). В 2016 г. была госпитализирована по поводу тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. В 2018 г. пациентка перенесла вторичный инфекционный эндокардит с поражением МК и формированием МР III степени (в гемокультуре получен рост *Str. galloyticus*), по поводу чего проводилась многокомпонентная антибиотикотерапия. В том же году перенесла транзиторную ишемическую атаку в бассейне правой средней мозговой артерии. С 2020 г. отмечает усиление одышки и предобморочные состояния при нагрузке, а также нехватку воздуха при переходе в вертикальное положение. В июле 2020 г. поступила в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностирована МР тяжелой степени вследствие отрыва хорды створки МК, рекомендована консультация кардиохирурга.

Амбулаторно принимала: бисопролол 5 мг, изосорбид динитрат 40 мг, торасемид 10—20 мг, спиронолактон 75 мг, розувастатин 40 мг, ривароксабан 15 мг.

Объективный статус при поступлении: состояние средней тяжести, одышка при минимальной нагрузке и в вертикальном положении (платипноэ). Вес 60 кг, рост 150 см, индекс массы тела 27 кг/м². Facies mitralis, видимая пульсация шейных вен. Периферических отеков нет. Дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы, частота дыхательных движений 17 в мин. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке сердца и у основания мечевидного отростка, диастолический шум в точке Боткина, шум Грехема Стилла. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 в мин, АД 90/60 мм рт.ст. Печень пальпируется по краю реберной дуги.

Результаты инструментального и лабораторного обследования

Электрокардиограмма (ЭКГ): фибрилляция предсердий со средней ЧСС 98 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца (**рис. 1**).



Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

Fig. 1. ECG at admission.

ЭхоКГ: значительное увеличение обоих предсердий — объем левого предсердия (ЛП) составил 152 мл, площадь правого предсердия (ПП) — 25 см². Ударный объем ЛЖ снижен до 21 мл, сердечный выброс — 2,1 л/мин; сердечный индекс — 1,3 л/мин/м², фракция выброса ЛЖ — 53%. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ с признаками повышенного давления наполнения. Створки МК дегенеративно изменены, отрыв хорд 1 порядка с пролабированием задней створки, площадь МК (планиметрически) — 5,8 см², диаметр фиброзного кольца — 3,0 см. МР IV степени: PISA — 1,0 см, ERO — 0,4 см², фракция регургитации — 81%, объем регургитации — 53 мл. Аортальная регургитация II степени (РНТ — 430 мс), относительная трикуспидальная регургитация (ТР) III степени (PISA — 0,92 см). Систolicеское давление в легочной артерии (СДЛА) — 103 мм рт.ст. Признаки повышения центрального венозного давления (инспираторное спадение нижней полой вены менее 50%).

Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ): отрыв хорды 1 порядка с пролабированием сегмента P2 дегенеративно измененной задней створки МК и развитием первичной МР IV степени. Глубина пролабирующего сегмента составила 8 мм, ширина пролапса — 12 мм, струя регургитации эксцентричная, направленная под переднюю створку. Целостность МПП сохранена на всем протяжении (рис. 2).

Рентгенография органов грудной клетки: в легких изменения инфильтративного характера не выявляются. Легочный рисунок существенно не видоизменен. Венозный застой в легких II степени. Плевральные синусы слева свободны,

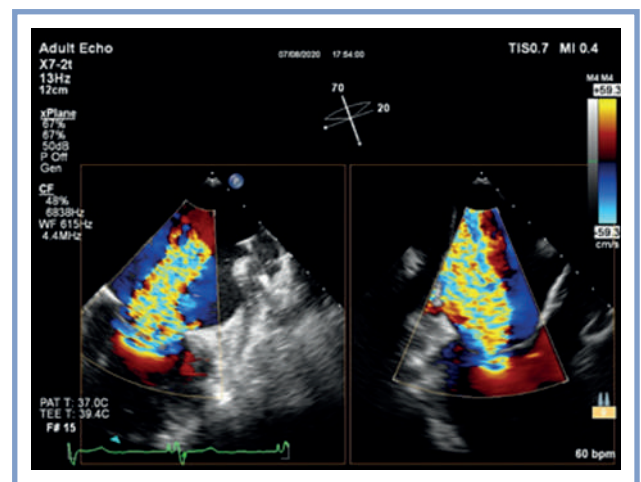


Рис. 2. Чреспищеводная эхокардиография (biplane). В 2 проекциях видна широкая струя митральной регургитации 4 степени.

Fig. 2. Transesophageal echocardiography (biplane). Wide mitral regurgitation jet grade 4 is visible in 2 projections.

справа — следы жидкости. Сердце в поперечнике расширено, кардиоторакальный индекс — 62% (норма до 55%).

Спирометрия: жизненная емкость легких и показатели проходимости дыхательных путей выше возрастной нормы.

В анализах крови: гемоглобин — 142 г/л, гематокрит — 41,7%, креатинин 140,6 мкмоль/л, билирубин —

22,5 мкмоль/л, натрий 137 ммоль/л, калий — 4,9 ммоль/л, хлор — 97 ммоль/л, NT-проBNP — 3555 пг/мл, BNP — 382 пг/мл, МНО — 1,78, протромбин по Квику — 40,1%.

Решением врачебного консилиума с учетом крайне высокого хирургического риска операции на открытом сердце (Euroscore log — 29,24%, Euroscore II — 11,19%, STS — 8,45%) у пациентки старческого возраста с недостаточностью кровообращения 4 ФК и высокой легочной гипертензией (ЛГ) избрана тактика транскатетерной коррекции тяжелой МР.

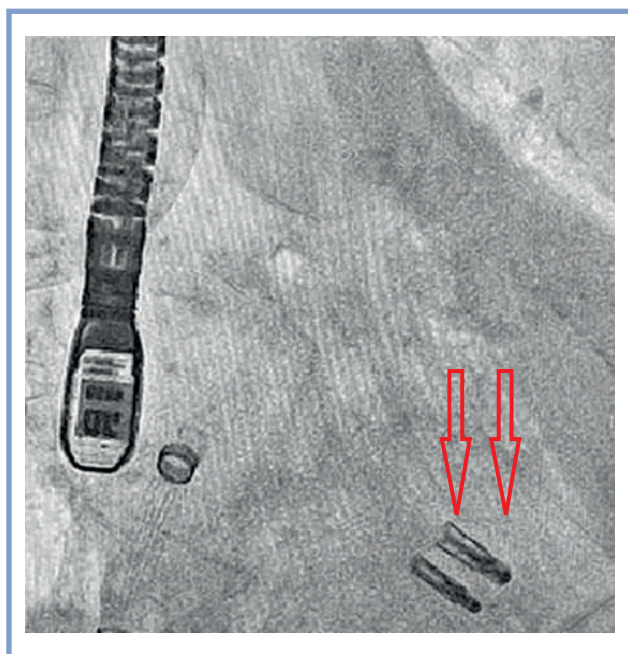


Рис. 3. Интраоперационная флуороскопия. Стрелками обозначены 2 клипсы, имплантированные на створки митрального клапана.
Fig. 3. Intraoperative fluoroscopy. Arrows indicate 2 clips implanted on mitral leaflets.

07.08.2020 выполнена транскатетерная пластика МК системой MitraClip NT (имплантированы 2 клипсы).

Протокол операции. Под эндотрахеальным наркозом выполнена пункция правой общей бедренной вены, под контролем флуороскопии и ЧПЭхоКГ выполнена пункция МПП. Системная гепаринизация. Управляемый катетер и расширитель системы доставки проведены через МПП посредством медленного разведения тканей по мере продвижения наконечника управляемого катетера и расширителя до погружения в ЛП. Клипса системы MitraClip NT размещена над центром МК в переднезаднем и срединно-боковом направлениях, выполнено позиционирование клипсы перпендикулярно плоскости МК, располагая дистальные края клипсы на расстоянии 1 см от створок с помощью визуализации в нескольких плоскостях. Ввиду сохраняющейся после клипирования резидуальной МР аналогичным образом выполнено повторное клипирование створок МК второй клипсой MitraClip NT (рис. 3). Извлечение устройства доставки системы чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки МК и катетера управляемого. Гемостаз места венозного доступа давящей повязкой. Длительность работы с устройством составила 69 мин, длительность процедуры установки — 200 мин, длительность операции — 230 мин. Суммарная доза облучения — 411 мГу.

Оценка непосредственного результата операции посредством ЧПЭхоКГ: Остаточная МР I—II степени, диаметр резидуального дефекта МПП — 5 мм (рис. 4). До имплантации среднее давление в ЛП — 23 мм рт.ст., средний диастолический градиент на МК — 2 мм рт.ст. После имплантации средний градиент давления на МК после имплантации — 3 мм рт.ст., среднее давление в ЛП — 12 мм рт.ст.

Послеоперационное пребывание в отделении реанимации без особенностей, на следующий день после вмешательства пациентка в стабильном состоянии переведена в кардиохирургическое отделение (рис. 5).

На 3-и сутки после операции после акта дефекации пациентка была обнаружена без сознания с признаками остановки кровообращения. В ходе реанимационных

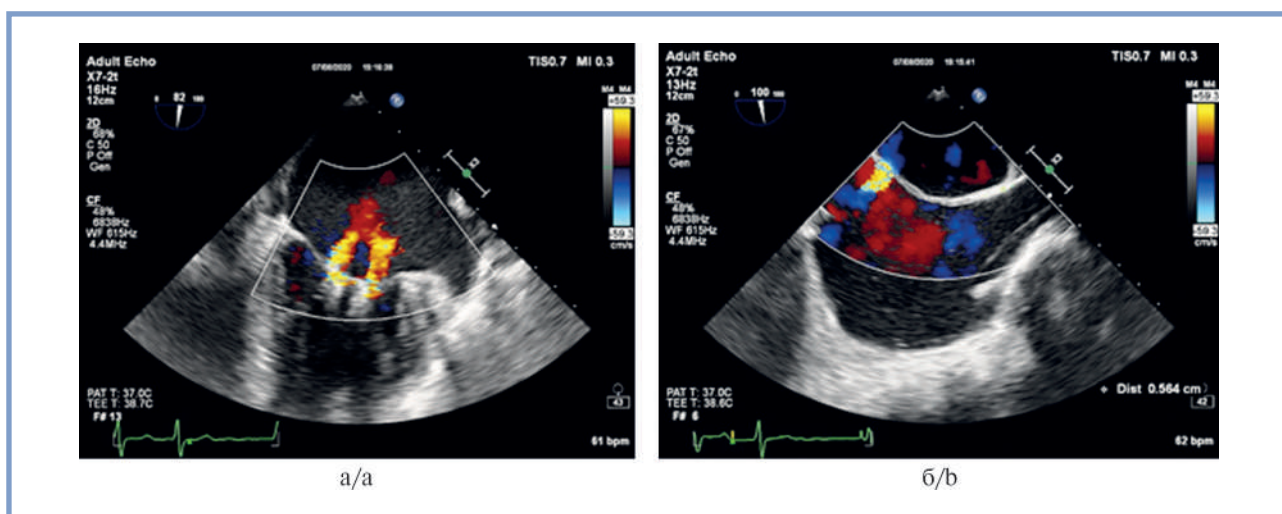


Рис. 4. Интраоперационная ЧпЭхоКГ.
а — остаточная МР минимальной степени; б — резидуальный дефект межпредсердной перегородки с максимальным диаметром 5,6 мм.

Fig. 4. Intraoperative TEE.
а — residual mild MR; б — residual atrial septal defect with a maximum diameter of 5.6 mm.

мероприятий удалось восстановить эффективную сердечную деятельность, однако в постреанимационном периоде сохранялась кома. На основании оценки неврологического статуса неврологом дано следующее заключение: цереброваскулярная болезнь. Умеренная кома. Энцефалопатия смешанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Острое нарушение мозгового кровообращения (?).

После осмотра неврологом была выполнена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (10.08.20): данных за черепно-мозговую травму, субарахноидальное кровоизлияние, геморрагический инсульт и признаков отека мозга нет.

При экстренной ЭхоКГ (10.08.20) отмечено появление новой зоны акинезии верхушечных сегментов ЛЖ со снижением его глобальной сократимости (фракция выброса ЛЖ 40%) — картина, характерная для синдрома Такоцубо; уменьшение выраженности ЛГ по сравнению с дооперационными значениями (СДЛА снизилось с 103 до 65 мм рт.ст.), достоверных признаков гемодинамически значимого межпредсердного шунта не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки (10.08.20): тень сердца расширена, кардиоторакальный индекс — 60%. Диафрагма расположена обычно, синусы свободны. Изменений инфильтративного характера не выявляется. Венозной застой 0-I степени. Верхняя полая вена расширена. В динамике по сравнению с дооперационными данными — уменьшение венозного застоя.

Для исключения коронарогенной причины остановки кровообращения экстренно была выполнена коронароангиография: правый тип коронарного кровоснабжения. Ствол левой коронарной артерии не изменен. Передняя нисходящая артерия кальцинирована, в среднем сегменте стенозирована на 80%, диагональная артерия в устье имеет стеноз 80%. Огибающая артерия, правая коронарная артерия без гемодинамически значимого стенозирования. При бипланарной ангиографии выявлена новая зона акинеза передне-боковой стенки в сочетании с гиперкинезом базальных отделов ЛЖ.

На основании данных коронарографии (отсутствие окклюзии коронарных артерий) и динамики маркеров повреждения миокарда (максимальный уровень высокочувствительного тропонина 307,9 пг/мл) был исключен острый инфаркт миокарда.

На серии ЭКГ 10.08—13.08.20 убедительных данных за очаговое поражение миокарда нет. После операции отмечается присоединение признаков перегрузки правого желудочка (ПЖ) к исходной картине гипертрофии ЛЖ. На ЭКГ после реанимационных мероприятий регистрируются изменения реполяризации миокарда боковой стенки ЛЖ (инверсия зубцов Т в отведениях I, aVL, V2-V6), которые можно расценивать как метаболические, посттахикардические, с меньшей вероятностью — ишемические. Данные изменения могут соответствовать электрокардиографическим признакам кардиомиопатии Такоцубо (рис. 6). Длительность интервала QT до и после операции не превышает 400 мс. Тем не менее нельзя исключить, что причиной остановки кровообращения 10.08.20 могла быть желудочковая тахикардия, в т. ч. *torsade de pointes*.

Среди причин остановки кровообращения рассматривались желудочковая аритмия вследствие возможного аритмогенного действия психотропных препаратов (пациентка до госпитализации принимала нейролептик и антидепрессант, таблетки были обнаружены в палате) и резкое

снижение сердечного выброса в рамках вторичного синдрома Такоцубо.

На протяжении последующих 2 сут пациентка находилась в отделении реанимации, показатели оксигенации на фоне проводимой искусственной вентиляции легких оставались удовлетворительными: при фракции кислорода во вдыхаемой смеси 0,5 парциальное давление кислорода в артериальной крови составило 186 мм рт.ст., индекс оксигенации — 372, сатурация — 100%. Гемодинамика стабильная, без инотропной поддержки, отмечалась тенденция к артериальной гипертензии, корригируемой инфузией вазодилататоров.

При повторной мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга в динамике (13.08.20) в высоких конвексительных отделах правой лобной доли определяется гиподенсная зона неправильной формы размерами 38×24×18 мм, аналогичная по характеристикам зона определяется в проекции базальных ядер в правом полушарии размерами 47×22×19 мм. Таким образом, подтвержден диагноз острого ишемического инсульта в правой гемисфере.

13.08.20 остро возникли явления нарастающей дыхательной гипоксии, рефрактерной к оксигенотерапии в условиях жестких режимов вентиляции (снижение парциального давления кислорода в артериальной крови до критических значений до 44 мм рт.ст. на фоне 100% кислорода в дыхательной смеси). При трансторакальной ЭхоКГ — реверсия степени ЛГ, тяжелая ТР, нарастающая дисфункция ПЖ. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, смерть больной наступила от прогрессирующей гипоксемии.

14.08.20 проведена аутопсия тела и гистологическое исследование.

Из протокола патологоанатомического вскрытия: камеры сердца дилатированы, правые отделы выражено полнокровны, содержат сформированные кровяные сгустки с примесью жидкой крови. Периметр легочного ствола в надклапанной зоне равен периметру аорты, стенка его утолщена. Верхняя и нижняя полая вены полнокровные, просвет выполнен сформированными сгустками крови. В нижней части МПП косо-вертикально ориентированный щелевидный сквозной дефект длиной 2 см, с ровными кровоподтечными краями; интенсивность кровоизлияний по краям дефекта выражена неравномерно (рис. 7, а). Миокард во всех областях дряблый, отечный, на разрезах с очагами неравномерного кровенаполнения, наиболее выраженными по заднебоковой поверхности. В толще всех отделов миокарда множественные соединительнотканые прослойки. На створках МК соединяющие их пластиковые клипсы (рис. 7, б, в). При заполнении предсердия водой отток в полость ЛЖ умеренный, свободный. Створки МК укорочены, кальцинированы по всех поверхности. Просвет коронарных артерий проходим на всем протяжении, в среднем сегменте передней нисходящей артерии 80%.

Легкие с очаговым интерстициальным отеком. Интимы артериальных сосудов с плоскими липидными бляшками на всем протяжении. В просвете большей части долевых и сегментарных легочных сосудов рыхло спаянные с интимой сформированные тромботические массы.

Микроскопически установлены дистрофические изменения МПП с преобладанием жировой ткани (рис. 8, а). В области разрыва МПП кровоизлияния различной степени давности, в том числе с признаками организации, что отражает эволюцию дефекта (рис. 8, б).

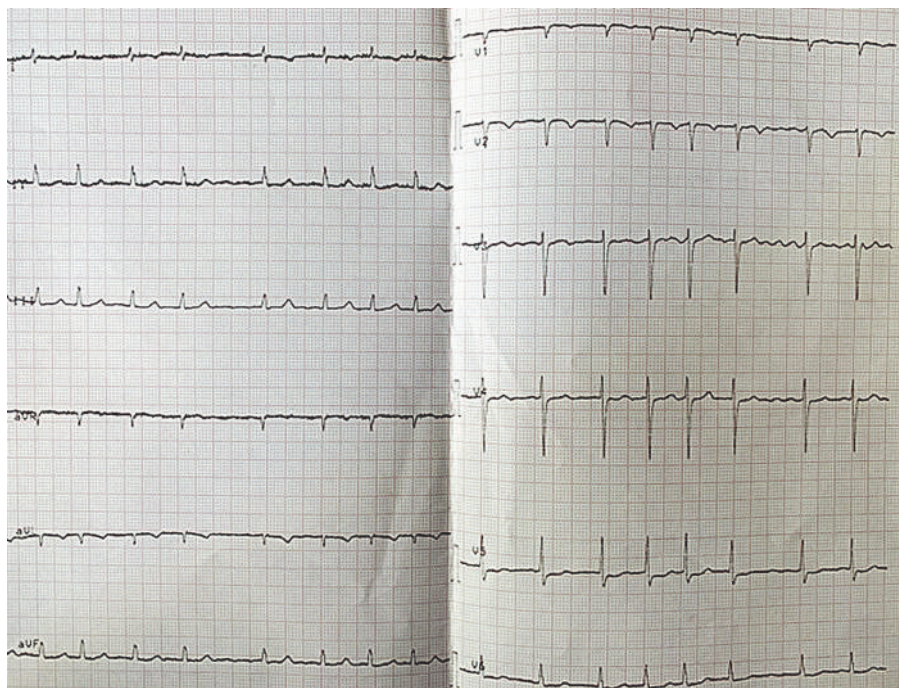


Рис. 5. ЭКГ на 1 сут после операции.
Fig. 5. ECG 1 day after surgery.

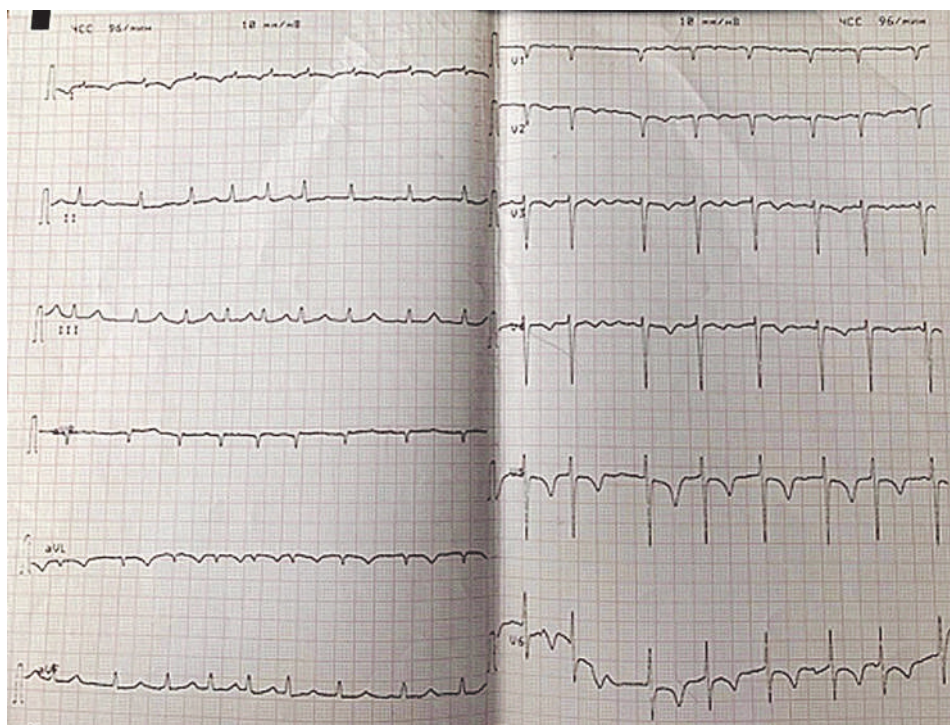


Рис. 6. ЭКГ в послереанимационном периоде (комментарии в тексте).
Fig. 6. ECG in post-ICU period (comments in the text).

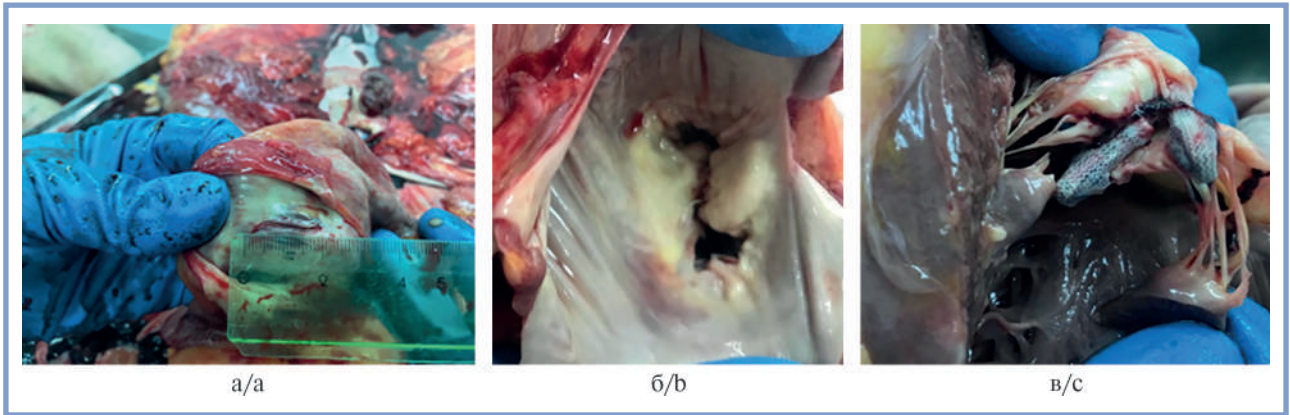


Рис. 7. Макропрепарат сердца.

а — линейный размер дефекта межпредсердной перегородки; б — вид митрального клапана со стороны левого предсердия, края средних сегментов створок фиксированы с помощью клипс; в — 2 клипсы, фиксированные на створках митрального клапана, вид со стороны левого желудочка (сосочковые мышцы отсечены, створки клапана растянуты в стороны).

Fig. 7. Macroscopic specimen of the heart.

a — linear size of atrial septal defect; б — mitral valve visualized from the left atrium, edges of the middle segments of the leaflets are fixed with clips; c — 2 clips fixed on the mitral leaflets, view from the left ventricle (papillary muscles are cut off, leaflets are stretched to the sides).

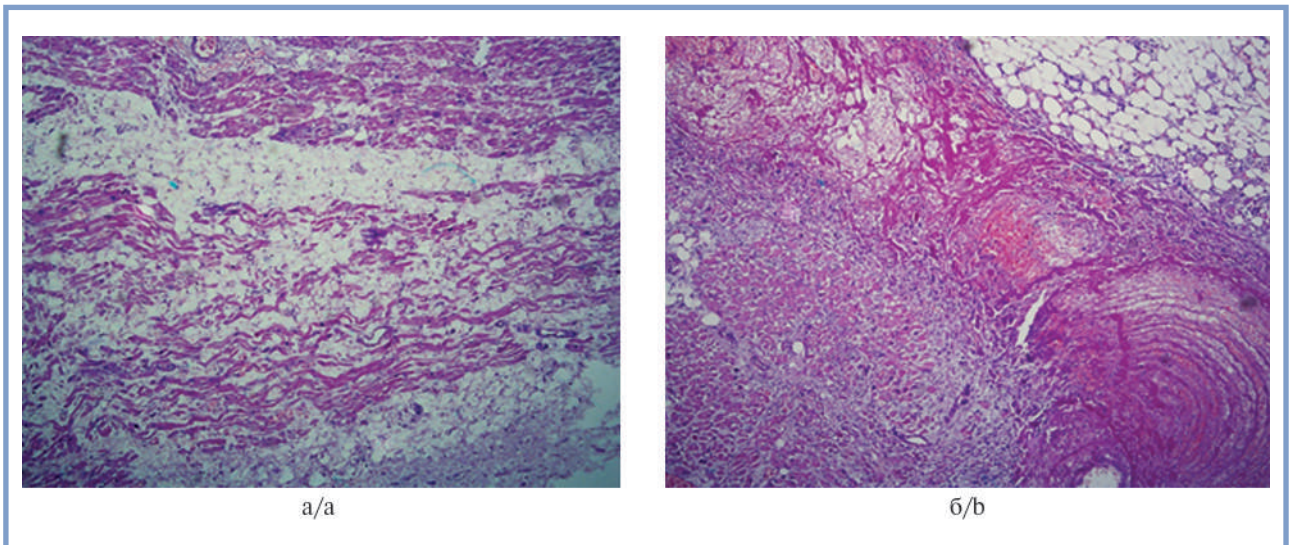


Рис. 8. Препарат межпредсердной перегородки

а — дистрофические (сенильные) изменения межпредсердной перегородки; б — различные стадии организации в области разрыва межпредсердной перегородки.

Fig. 8. Specimen of atrial septum.

a — dystrophic (senile) changes in the atrial septum; б — different stages of organization within the atrial septal rupture.

При исследовании миокарда ЛЖ выявлена триада, косвенно подтверждающая наличие синдрома Такоцубо: выраженный отек стромы, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, подчеркнутая контурированность вставочных дисков кардиомиоцитов зоны верхушки и передне-боковой стенки сердца (рис. 9).

В легких обнаружена традиционная картина длительно текущей ЛГ: утолщение стенки сосудов артериального и венозного типа с участками облитерации, интерстициальный фиброз, распространенные участки дистелектазов ткани легкого (рис. 10).

Совокупность установленных при патоморфологическом исследовании признаков с учетом клинических данных дает основание полагать, что смерть пациентки насту-

пила в результате пролонгированного разрыва МПП (спонтанное увеличение интраоперационного дефекта) на фоне морфологически подтвержденной длительно существовавшей вторичной ЛГ и развития синдрома Такоцубо, тотального внутрисердечного шунтирования крови справа налево, осложнившегося распространенным тромбозом легочных сосудов, острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.

Обсуждение

Пациентке 92 лет с митральной недостаточностью IV степени, недостаточностью IV ФК была выполнена технически успешная транскатетерная коррекция с имплан-

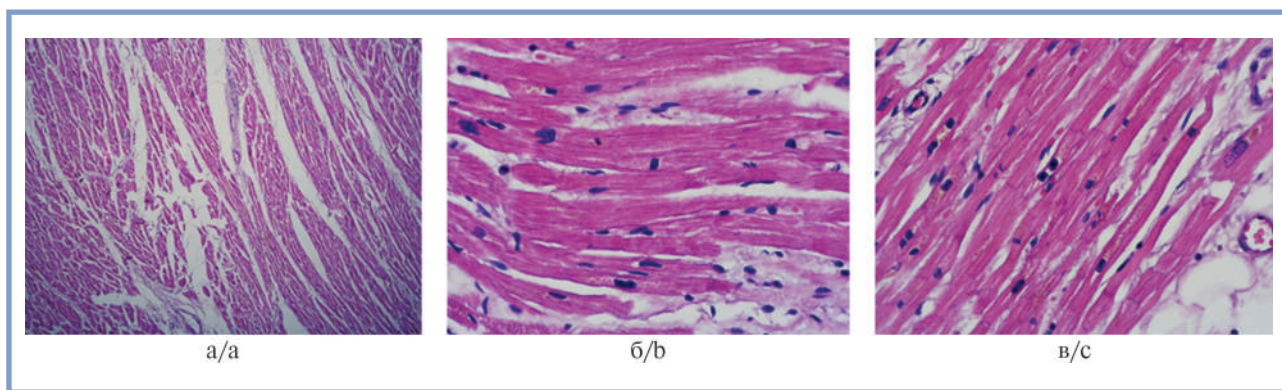


Рис. 9. Препарат миокарда левого желудочка

а — выраженный стромальный отек миокарда (эффект «конского хвоста») б — зона сокращенных кардиомиоцитов с отеком стромы и выраженной клеточностью миокарда в — зона сокращенных кардиомиоцитов с отеком стромы и выраженной клеточностью миокарда

Fig. 9. Myocardium of the left ventricle.

a — severe stromal edema of the myocardium («ponytail» effect); б — zone of contracted cardiomyocytes with stromal edema and pronounced myocardial cellularity; в — zone of cardiomyocyte hyperrelaxation. Intercalated discs with preserved structure are clearly visible

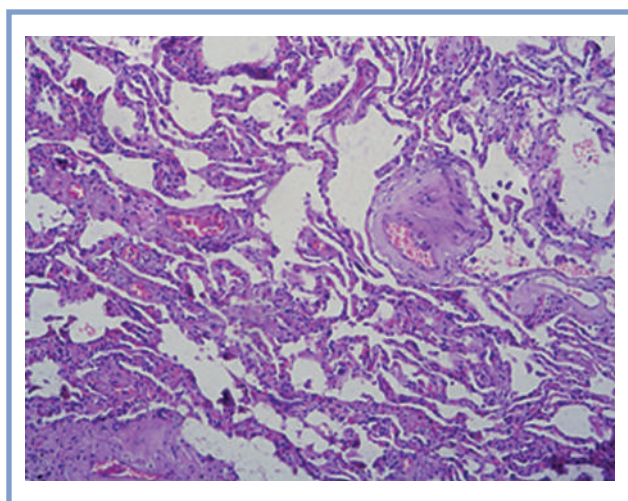


Рис. 10. Препарат легкого

Fig. 10. Specimen of lung.

тацией 2 клипс (трансвенозный, трансептальный доступ). Непосредственно после операции отмечено двукратное уменьшение МР и давления в ЛП. На 1-е сут была переведена из ОАР в палату кардиохирургического отделения. На 3-е сут после операции внезапная остановка кровообращения с успешной реанимацией. В постреанимационном периоде — кома, появление новой зоны акинезии верхушечных сегментов ЛЖ со снижением его глобальной сократимости, расцененное как вторичный синдром Такоцубо. При этом отмечено уменьшение выраженности ЛГ (СДЛА снизилось с 103 до 65 мм рт.ст.). По данным коронароангиографии и оценки динамики маркеров повреждения миокарда диагноз острого инфаркта миокарда был исключен. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга в динамике диагностирован острый ишемический инсульт в правой гемисфере, по всей видимости, гемодинамического типа. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, смерть больной наступила от прогрессирующей гипоксемии. По-видимому, ведущим

механизмом танатогенеза стало массивное шунтирование крови между правым и ЛП через ятрогенный дефект МПП.

Длительно существующая МР часто приводит к формированию ЛГ, которая, как правило, отражает гемодинамическую тяжесть порока и согласно классификации ЛГ относится к группе 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца) [14]. Первоначально ЛГ при МР развивается как результат хронической объемной перегрузки и носит преимущественно посткапиллярный характер, однако длительно существующее высокое давление в системе легочной артерии приводит к ремоделированию легочных артериол и повышению легочного сосудистого сопротивления, в том числе необратимого характера, в основе которого лежат вазоконстрикция, снижение эластичности и облитерация легочных сосудов [15, 16]. Известно, что исходная степень ЛГ является предиктором худшего прогноза после реконструктивных вмешательств на МК [17—19], однако ее влияние на клинические исходы после транскатетерной пластики МК только начинает изучаться [20]. Не все используемые в практике калькуляторы расчета хирургического риска учитывают ЛГ как неблагоприятный прогностический фактор. Так, шкала EuroSCORE II включает величину ЛГ, причем при СДЛА ≤ 55 мм рт.ст. ЛГ расценивается как умеренная, а выше 55 мм рт.ст. — как тяжелая, а в шкале STS исходная ЛГ не учитывается при расчете риска периперационной летальности. В любом случае предсказательная точность обеих данных шкал в отношении пациентов старше 90 лет невелика в силу незначительного их количества в «хирургической» популяции, однако крайне высокий риск у пациентки 92 лет с высокой ЛГ и сниженным сердечным индексом.

Применительно к операции транскатетерной пластики МК степень ЛГ приобретает особое значение как фактор риска ятрогенного дефекта МПП. Как любая трансептальная процедура, транскатетерная краевая пластика МК подразумевает формирование дефекта МПП, остающегося после извлечения интродюсера из МПП, причем в большинстве случаев возникает межпредсердный шунт слева-направо, который сохраняется в течение нескольких месяцев после операции, не приводя к неблагоприятным последствиям [21, 22]. Однако по данным других

авторов, персистирующий после транскатетерной пластики МК дефект МПП ассоциируется с увеличением летальности в отдаленном периоде [23, 24]. Наиболее вероятным объяснением противоречивых результатов является различие в исходных характеристиках пациентов и различная доля пациентов с право-левым направлением возникающего внутрисердечного шунта.

Право-левый шунт через дефект МПП возникает, когда давление в ПП выше, чем в ЛП, что обычно имеется при тяжелой ЛГ, тяжелой степени ТР. В отличие от других транссептальных процедур имплантация клипс на створки МК сопровождается формированием дефекта МПП большего диаметра, что, наряду с существенным снижением давления в ЛП может дополнительно способствовать право-левому направлению межпредсердного сброса. В observationalном исследовании Т. Morikawa и соавт. (2020) среди 385 пациентов после транскатетерной пластики МК с использованием устройства MitraClip у 20 (5%) был выявлен право-левый шунт через ятрогенный дефект МПП, при этом у 35% пациентов этой группы отмечалась острая дезоксигенация, которую определяли как сатурацию артериальной крови <95% в сочетании с затрудненным отлучением от механической вентиляции. В группе пациентов с право-левым сбросом через дефект МПП исходно оказалось больше больных с тяжелой ТР (55% против 20%; $p=0,001$), отмечались более высокие концентрации предсердного натрийуретического пептида 664 против 400 пг/мл; $p=0,006$), величина среднего давления в легочной артерии (38 против 29 мм рт.ст.; $p<0,001$), давления в ПП (18 против 9 мм рт.ст.; $p<0,001$), среднего давления в ЛП (24 против 19 мм рт.ст.; $p<0,001$), а также достоверно меньшая величина сердечного выброса (2,9 против 3,9 л/мин; $p=0,003$). После операции наблюдали достоверное различие между группами по величине давления в ПП (19 против 10 мм рт.ст.; $p<0,001$), среднего давления в легочной артерии (34 против 28 мм рт.ст.; $p=0,02$), сердечного выброса (3,6 против 4,7 мл/мин; $p=0,03$). Также у больных с право-левым направлением межпредсердного шунта отмечалась большая степень снижения давления в ЛП (-7,9 против -4,0 мм рт.ст.; $p=0,003$). При мультифакторном регрессионном анализе значимыми предикторами право-левого шунта после транссептальной пластики МК оказались исходное наличие тяжелой ТР и более высокое давление в ПП [25].

Интересно, что пациенты с очень высокой ЛГ, как правило, не включались в клинические исследования по транскатетерной пластике МК. Так, СДЛА выше 70 мм рт.ст. при отсутствии снижения легочного сосудистого сопротивления до <3 единиц Вуда после использовании вазодилататоров в ходе катетеризации правых отделов сердца было одним из критериев исключения в исследовании СОАРТ [26, 27]. В исследовании R. Al-Bawardy и соавт. (2020) среди 4071 пациента, которым выполняли транссептальную пластику МК, в группе наиболее высокой ЛГ ($n=558$) медиана СДЛА составила 74 мм рт.ст. (межквартильный интервал 67—82) [20]. В доступных источниках, к сожалению, нам не удалось обнаружить сведений о величине СДЛА у пациентов с ятрогенным дефектом МПП, приведшим к острой артериальной десатурации.

Отдельный интерес вызывает роль синдрома Такоцубо в патогенетическом каскаде, приведшем к смерти пациентки. Несмотря на то что возникновение синдрома Такоцубо, вторичного по отношению к медицинским вмешательствам, в том числе и после операций на МК сердца, неоднократно

описано в литературе [28—33], нам удалось обнаружить только три упоминания о развитии стрессовой кардиомиопатии после транскатетерной пластики МК [34—36], при этом ни в одном из этих клинических случаев не упоминается ятрогенный дефект МПП.

По нашему мнению, к остановке кровообращения и синдрому Такоцубо привела одна и та же общая причина — острая недостаточность субкомпенсированного ПЖ в ответ на физиологические изменения гемодинамики во время акта дефекации (при натуживании): возрастание внутрибрюшного и внутригрудного давления с повышением давления в легочной артерии и одномоментным уменьшением венозного возврата к правым отделам сердца. Известно, что уменьшение объема наполнения ПЖ сопровождается активацией симпатического тонуса и механорецепторов миокарда, запуская рефлекс Бецольда—Яриша с развитием брадикардии и артериальной гипотензии [37]. Непротиворечивым является предположение, что ситуационная гиперсимпатикотония одновременно послужила и триггером синдрома Такоцубо. В этих условиях межпредсердное сообщение сыграло роль «аварийного клапана», а эффективный кровоток по малому кругу резко снизился, как это происходит, например, при массивной тромбоземболии легочной артерии.

Далее мы наблюдали следующий каскад событий: увеличение размеров ятрогенного дефекта МПП с первоначальным снижением СДЛА до 70 мм рт.ст. за счет разгрузки малого круга через дефект (которое было неверно расценено как благоприятный эффект снижения давления в ЛП в результате операции), затем — увеличение право-левого сброса с постепенным нарастанием гипоксемии до критического порога и, наконец, рефлекторную гипоксическую вазоконстрикцию и тромбоз дистального легочного артериального русла, которые замкнули порочный круг морфопатогенеза.

К объективным сложностям распознавания данного каскада осложнений можно отнести редкость пролонгированного формирования значимого ятрогенного дефекта после пункции МПП, который обычно манифестирует и диагностируется интраоперационно. Первой манифестацией дефекта у нашей пациентки стал эпизод остановки кровообращения с дальнейшим присоединением стрессорной кардиомиопатии Такоцубо, которая редка в редких случаях осложняться разрывом миокарда [38, 39]. Нужно принять во внимание, что у 92-летней пациентки имелись выраженные явления соединительно-тканной дисплазии с нарушениями механических свойств тканей сердца, в том числе и МПП.

При ретроспективном анализе рассматриваемого клинического случая можно предположить, что симптом платипноэ у кандидатов на транссептальную пластику МК следует расценивать в контексте синдрома платипноэ-ортодеоксии, который отражает наличие экстракардиального шунта и одновременно неспособность ПЖ обеспечить адекватную перфузию всех вентилируемых отделов легких в условиях высокой ЛГ [40—42]. Интраоперационное создание ятрогенного дефекта МПП у этой категории больных приводит к интракардиальному анатомическому шунтированию справа-налево с риском развития тотальной дезоксигенации непосредственно на операционном столе или, как в нашем наблюдении, отсроченно за счет увеличения размеров дефекта. Если артериальная десатурация дебютирует тотчас после удаления интродьюсера из МПП, то диагноз ятрогенного разрыва

не вызывает сомнений, что позволяет предпринять немедленное эндоваскулярное закрытие дефекта [25, 43]. Напротив, своевременная диагностика пролонгированного разрыва МПП, вероятно, возможна лишь при условии активного выявления субклинической артериальной гипоксемии в послеоперационном периоде у угрожаемых пациентов с использованием как пульсоксиметрии, так и определения парциального давления кислорода в артериальной крови [22].

Заключение

Приведенный случай представляет первое в литературе описание каскада редких осложнений транскатетерной пластики МК, который включает в себя как пролонгированный разрыв МПП, так и вторичный синдром Такоцубо. Центральным звеном патогенеза в нашем наблюдении явилась высокая ЛГ, способствовавшая пролонгированному разрыву МПП и тотальному внутрисердечному шунтированию крови справа налево.

На основании данных литературы и собственного опыта мы полагаем, что решение о показаниях к транскатетер-

ной пластике МК у пациентов с высокой ЛГ должно быть строго индивидуализированным. Вероятно, данная процедура не должна выполняться при исходном уровне СДЛА выше 80 мм рт.ст., рефрактерном к попыткам медикаментозного снижения. Такое ограничение показаний особенно актуально по отношению к пациентам старших возрастных групп с ограниченными возможностями к обратному ремоделированию сердца и сосудов малого круга кровообращения. Для обоснования предполагаемого ограничительного подхода необходимо дальнейшее изучение исходов трансепатальных вмешательств на МК у указанной категории больных.

При наличии исходной высокой ЛГ, тяжелой ТР и клинических проявлений синдрома платиноэ-ортодеоксии необходимо активного выявлять признаки внутрисердечного право-левого шунта после транскатетерной пластики МК с целью своевременного принятия решения об эндоваскулярном закрытии ятрогенного дефекта МПП.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Mevarden RA, Roger VL. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005;11(3):295-301. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151097.30779.04>
- Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiadu M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *American Journal of Cardiology*. 2003;91(3):360-362. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03172-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03172-7)
- Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *American Journal of Cardiology*. 2003;91(5):538-543. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03301-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03301-5)
- Carpentier A. Cardiac valve surgery — the «French correction». *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983;86:323-337.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravauud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal*. 2007;28(11):1358-1365. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(25):2844-2854. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>
- Estévez-Loureiro R, Benito-González T, Garrote-Coloma C, Fernández-Vázquez F, Avanzas P, Piñón M, Pascual I. Percutaneous mitral repair: current and future devices. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(15):963. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.154>
- Sherif MA, Paranskaya L, Yucel S, et al. MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Netherlands Heart Journal*. 2017;25(2):125-130. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0930-7>
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Акчурин П.С. Транскатетерные методы лечения патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть I. *Кардиологический вестник*. 2020;15(1):4-13. Имаев TE, Komlev AE, Kuchin IV, Akchurin RS. Transcatheter methods of treatment of mitral valve pathology: current state of the problem. Part I. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(1):4-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.001>
- Orban M, Lüsebrink E, Braun D, Stocker TJ, Bagaev E, Hagl C, et al. Recent advances in patient selection and devices for transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in heart failure. *Expert Review of Medical Devices*. 2020;17(2):93-102. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1714433>
- Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, von Bardeleben RS. Complications Following MitraClip Implantation. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(9):131. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01553-9>
- Monsefi N, Zierer A, Khalil M, et al. Mitral valve surgery in 6 patients after failed MitraClip therapy. *Texas Heart Institute Journal*. 2014;41(6):609-612. <https://doi.org/10.14503/THIJ-13-3626>
- Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галывич А.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin A., Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
- Patel H, Desai M, Tuzcu EM, Griffin B, Kapadia S. Pulmonary hypertension in mitral regurgitation. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4):e000748. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000748>
- Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(13):1718-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.051>
- Ghoreishi M, Evans CF, DeFilippi CR, et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;142(6):1439-1452. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.030>
- Mentias A, Patel K, Patel H, et al. Effect of pulmonary vascular pressures on long-term outcome in patients with primary mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(25):2952-2961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.589>
- Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, et al. The impact of preoperative and postoperative pulmonary hypertension on long-term surgical outcome after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;21(1):53-58. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.13-00364>

20. Al-Bawardy R, Vemulapalli S, Thourani VH, et al. Association of Pulmonary Hypertension With Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair. *JAMA Cardiology*. 2020;5(1):47-56. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4428>
21. Toyama K, Rader F, Kar S, Kubo S, Shiota T, Nishioka T, Siegel RJ. Iatrogenic atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *American Journal of Cardiology*. 2018;121:475-479. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.006>
22. Losi MA, Strisciunglio T, Stabile E, et al. Iatrogenic atrial septal defect (IASD) after MitraClip system delivery: the key role of PaO₂/FiO₂ ratio in guiding post-procedural IASD closure. *International Journal of Cardiology*. 2015;197:85-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.026>
23. Huntgeburth M, Muller-Ehmsen J, Baldus S, Rudolph V. Postinterventional iatrogenic atrial septal defect with hemodynamically relevant left-to-right and right-to-left shunt as a complication of successful percutaneous mitral valve repair with the MitraClip. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(1):e3-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.018>
24. Schueler R, Ozturk C, Wedekind JA, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(3):450-459. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.10.024>
25. Morikawa T, Miyasaka M, Flint N, Manabe O, Dawkins S, Cheng R, et al. Right-to-Left Shunt Through Iatrogenic Atrial Septal Defect After MitraClip Procedure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(13):1544-1553. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.056>
26. Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Hahn R., Asch FM, et al. Pulmonary Hypertension in Transcatheter Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *JACC*. 2020;76(22):2595-2606. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.609>
27. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2307-2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
28. Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Курилина Э.В., Комлев А.Е. Синдром Такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия). *Архив патологии*. 2021;83(1):5-11. Kakturskiy LV, Mikhaleva LM, Mishnev OD, Zayratyants OV, Kurilina EV, Komlev AE. Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy). *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(1):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2021830115>
29. Li S, Koerner MM, El-Banayosy A, Soleimani B, Pae WE, Leuenberger UA. Takotsubo's Syndrome After Mitral Valve Repair and Rescue With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(5):1777-1778.
30. Захарьян Е.А., Григорьев П.Е., Шатов Д.В. Синдром такоцубо после протезирования митрального клапана (клинический случай). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):203-207. Zakharian EA, Grigoriev PE, Shatov DV. Takotsubo syndrome after mitral valve replacement and defibrillation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):203-207. (In Russ.).
31. Devesa A, Hernández-Estefanía R, Tuñón J, Aceña Á. Takotsubo syndrome after mitral valve surgery: a case report. *European Heart Journal*. 2020;4(6):1-5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa327>
32. Blázquez JA, González JM, Dalmau MJ, López J. Takotsubo cardiomyopathy after elective mitral valve replacement. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010;11(1):117-119. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.234013>
33. Pergolini A, Zampi G, Casali G, Madeo A, Visconti CL, Cipullo PL, Pino PG, Musumeci F. Takotsubo syndrome after mitral valve replacement: case report and brief review of the literature. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015;29(2):431-435. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.09.005>
34. Nomura T, Munechisa Y, Nakashima M, Matsumoto T. Takotsubo syndrome following MitraClip procedure. *European Heart*. 2020;4(6):1-2. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa384>
35. Petro J, Prol T, Marcoff L, Kipperman RM. Rare Case of Takotsubo Cardiomyopathy Following MitraClip Placement. *Structural Heart*. 2020;4(6):518-519. <https://doi.org/10.1080/24748706.2020.1818906>
36. Kadosaka T, Kamiya K, Nagai T, Anzai T. Takotsubo Syndrome After Transcatheter Mitral Valve Repair. *Circulation Journal*. 2021;85(7):1100. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0107>
37. Дупляков Д.В., Головина Г.А., Гаврилова Е.А. Спорные вопросы патогенеза нейромедиаторных синкопов. *Вестник аритмологии*. 2008;51(51):44-49. Duplyakov DV, Golovina GA, GavriloVA EA. Controversial aspects of pathogeny of neuromediator syncope. *Journal of Arrhythmology*. 2008;51(51):44-49. (In Russ.).
38. Kumar S, Kaushik S, Nautiyal A, Choudhary SK, Kayastha BL, et al. Cardiac Rupture in Takotsubo Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Clinical Cardiology*. 2011;34(11):672-676. <https://doi.org/10.1002/clc.20957>
39. Zaleska-Adamiec M, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Cardiac Rupture — The Most Serious Complication of Takotsubo Syndrome: A Series of Five Cases and a Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1066. <https://doi.org/10.3390/jcm1005106>
40. Blanche C, Noble S, Roffi M, Testuz A, Müller H, Meyer P, et al. Platypnea — orthodeoxia syndrome in the elderly treated by percutaneous patent foramen ovale closure: A case series and literature review. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24(8):813-817. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.698>
41. Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review. *Respiratory Medicine*. 2017;129:31-38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.016>
42. Дворецкий Л.И., Резван В.В. Платипноэ: еще один вид позиционной одышки. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):92-97. Dvoretzkiy LI, Rezvan VV. Platypnea: one more type position shortness of breath. *Therapeutic Archive*. 2020;92(3):92-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000436>
43. Chandraprakasam S, Satpathy R. When to close iatrogenic atrial septal defect after percutaneous edge to edge repair of mitral valve regurgitation. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2016;17(6):421-423. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.04.005>

Поступила 29.03.2022

Received 29.03.2022

Принята к печати 11.04.2022

Accepted 11.04.2022

Клинический случай возникновения компартмент-синдрома после проведенного трансрадиального вмешательства

© П.М. ЛЕПИЛИН, Д.С. МКРТЫЧЕВ, А.С. КОЛЕГАЕВ, Р.С. АТАНЕСЯН

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

Резюме

Одним из наиболее часто используемых доступов для проведения как диагностических, так и лечебных процедур на коронарных артериях является трансрадиальный доступ. Хотя частота возникновения жизнеугрожающих осложнений после выполненной пункции лучевой артерии мала, нельзя недооценивать влияние таких осложнений на дальнейший прогноз пациента. Компартмент-синдром — крайне редкое осложнение трансрадиального доступа, характеризующееся повышением субфасциального давления за счет скопления крови в субфасциальном пространстве, что приводит к нарушению микроциркуляции и, как следствие, некрозу тканей. Его возникновение зависит от многих факторов, а главным звеном патогенеза считается наличие активного кровотечения из трансрадиального доступа в субфасциальное пространство. Для пациентов с такой патологией единственным методом лечения является своевременное оперативное вмешательство, что позволит сохранить функцию конечности. В данной статье мы делимся опытом ведения пациента с компартмент-синдромом, возникшим после проведенного стентирования.

Ключевые слова: компартмент-синдром, чрескожные коронарные вмешательства, нарушение кровообращения.

Информация об авторах:

Лепилин П.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>

Мкртычев Д.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8916-3671>

Коллегаев А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

Атанесян Р.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>

Автор, ответственный за переписку: Лепилин П.М. — e-mail: lepilinpm@gmail.com

Как цитировать:

Лепилин П.М., Мкртычев Д.С., Коллегаев А.С., Атанесян Р.С. Клинический случай возникновения компартмент-синдрома после проведенного трансрадиального вмешательства. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):74–77.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703174>

Compartment syndrome after transradial intervention

© P.M. LEPILIN, D.S. MKRTYCHEV, A.S. KOLEGAEV, R.S. ATANESYAN

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Transradial access is one of the most common for both diagnostic and therapeutic procedures on coronary arteries. Incidence of life-threatening complications after radial artery puncture is small. However, one should consider the impact of such complications on further prognosis. Compartment syndrome is an extremely rare complication of transradial access and characterized by increased subfascial pressure due to accumulation of blood in subfascial space. This process leads to microcirculatory disturbances and tissue necrosis. Compartment syndrome depends on many factors, and the main aspect in pathogenesis is active bleeding to subfascial space. Timely surgical intervention is the only treatment method for these patients. In this article, we report a patient with compartment syndrome after percutaneous coronary intervention.

Keywords: compartment syndrome, percutaneous coronary interventions, circulatory disorders.

Information about the authors:

Lepilin P.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>

Mkrtychev D.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8916-3671>

Kolegaev A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

Atanesyan R.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>

Corresponding author: Lepilin P.M. — e-mail: lepilinpm@gmail.com

To cite this article:

Lepilin PM, Mkrtychev DS, Kolegaev AS, Atanesyan RS. Clinical case of compartment syndrome after transradial intervention. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):74–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703174>

Введение

Одним из наиболее часто используемых доступов для проведения как коронароангиограмм (КАГ), так и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), является трансрадиальный: малая инвазивность, меньшее количество осложнений по сравнению с использованием трансфemorального доступа позволяют ускорить выписку пациента и улучшить исход лечения [1].

Наиболее частыми осложнениями, возникающими при использовании трансрадиального доступа, являются окклюзия лучевой артерии, вазоспазм, а также гематома предплечья. Могут наблюдаться и более редкие осложнения: ишемия конечности, образование псевдоаневризмы или присоединение инфекционного процесса [2–4]. Одним из наиболее редко встречаемых, однако крайне опасных осложнений становится компартмент-синдром. Мы представляем опыт ведения тяжелого случая этого синдрома у пациента с проведенным ЧКВ.

Клинический случай

Пациент, 68 лет, поступил с жалобами на сжимающие, давящие боли за грудиной при ускоренной ходьбе до 300 м, подъеме по лестнице на 3-й этаж, длительностью до 5 мин, купирующиеся приемом нитроглицерина. С января 2014 г. учащение приступов загрудинных болей, снижение толерантности к нагрузке. При поступлении выставлен диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Гиперлипидемия ПА типа. Атеросклероз аорты. Варикозное расширение вен правой голени. Эрозивный гастрит. Дуоденит».

Принято решение о плановой КАГ. Перед проведением трансрадиального доступа пациенту была дана нагрузочная доза клопидогрела и болюсно введена доза гепарина 8000 ЕД (исходно пациент получал аспирин в дозировке 75 мг). В ходе проведения КАГ выявлен гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий, требующий ЧКВ.

Пациенту проведена пункция правой лучевой артерии для установки интродьюсера 6Fr. Выполнено стентирование передней нисходящей и диагональной артерий, однако процедура осложнилась диссекцией лучевой артерии, которая, возможно, могла стать причиной продолжающегося кровотечения. На место пункции наложена давящая повязка. В послеоперационном периоде пациенту назначена двойная антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота 100 мг и клопидогрел 75 мг в течение 12 мес.

Через несколько часов после стентирования у пациента возникли жалобы на боль в области кисти, предплечья, а также в области места пункции при движении и в покое. При внешнем осмотре отмечался отек, а также болезненность выше места давящей повязки при пальпации, синопность кисти.

В связи с возникшей симптоматикой проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) места пункции. По данным проведенной УЗДГ: признаков пульсирующей гематомы не выявлено, лучевая артерия в средней и проксимальной трети проходима, кровоток магистрального типа. Визуализация дистальной трети лучевой артерии затруднена из-за наложенной давящей повязки. Клиническая картина была расценена как мышечная спастическая реакция, пациенту назначена внутримышечная инъекция дротаверина и ослабление давящей повязки, однако без положительного эффекта.

Через несколько часов отмечено нарастание вышеописанных жалоб, а также появление выпота тканевой жидкости в верхние слои эпидермиса (рис. 1).

Пациент испытывал выраженную боль в правом предплечье, онемение кожи до нижней трети предплечья, а также не мог пошевелить пальцами, пульсация на лучевой артерии не определялась. При повторном УЗДГ выявлена выраженная имбибиция предплечья и кисти, признаки кровоизлияния в мышечную ткань в зоне пункции и в средней трети предплечья. В зоне пункции артерии визуализируются нечетко, стеноз артерии до 60% за счет гомогенных структур, локально определяется флотирующая линейная структура в просвете правой лучевой артерии (что может указывать на расслоение стенки артерии).

Учитывая полученные данные инструментальной диагностики, а также клиническую картину, было принято решение провести экстренную фасциотомию, в ходе которой был выявлен дефект лучевой артерии в проекции пункции размером 1,5–2 мм с пульсирующей струей. Ушивание дефекта артерии нитью Prolen 7/0.

Отмечалось напряжение по ходу глубокой фасции предплечья, выполнена фасциотомия глубокой фасции предплечья. В связи с выраженной отечностью мягких тканей было принято решение о наложении редких направляющих швов на операционную рану (рис. 2).



Рис. 1. Предоперационное фото. Признак компартмент-синдрома: отслойка эпидермиса при реактивном выходе тканевой жидкости.
Fig. 1. Preoperative image. Sign of compartment syndrome: detachment of epidermis following reactive exudation of interstitial fluid.



Рис. 2. 4-е сутки после оперативного вмешательства.
Fig. 2. Fourth days after surgery.



Рис. 3. Послеоперационный шов после вмешательства. 11-е сут.
Fig. 3. Postoperative suture in 11 days after intervention.

В течение 6 дней проводились перевязки с одновременной активизацией кисти и лучезапястного сустава. На 6-е сутки наложены вторичные швы нитью Prolen 3/0.

На 11-е сут наблюдалось уменьшение отечности (рис. 3), часть швов была снята. Пациент выписан с полностью восстановленной функцией кисти. При контрольном осмотре через 1 год функция кисти сохранена в полном объеме, неврологического дефекта нет.

Обсуждение

Компартмент-синдром — состояние, при котором возникает выраженное повышение субфасциального давления, что приводит к нарушению микроциркуляции вплоть до некроза тканей [5]. По данным некоторых исследований, компартмент-синдром развивается не чаще, чем в 0,004% случаев от проведенных трансрадиальных доступов [6].

При выполнении трансрадиального доступа данное осложнение может возникать вследствие длительного применения двойной или тройной антиагрегантной терапии, тромболитика (протяженность процедуры, количество стентов и иные факторы также влияют на вероятность возникновения компартмент-синдрома), что в ряде случаев приводит к кровотечению и, как следствие, сдавлению тканей предплечья и резкому повышению давления в субфасциальном пространстве [7].

Патогенез данного состояния напрямую связан со сдавлением капилляров, венул, а также лимфатических сосудов, отвечающих за отток межклеточной жидкости, что ведет к нарастанию застойных явлений, увеличению давления в венозном русле и падению перфузии тканей с трансудацией жидкости в интерстициальное пространство [8]. Рост давления в субфасциальном пространстве формирует порочный круг компартмент-синдрома и усиливает ишемию тканей.

Классическими симптомами для компартмент-синдрома предплечья (отличие от простого кровотечения) являются 5П [9]:

1. Появление выраженных болевых ощущений;
2. Побледнение;
3. Парестезии;
4. Паралич;
5. Отсутствие (П)ульса.

В описании возникшего компартмент-синдрома выделяют такой симптом, как боль, несопоставимую по ин-

тенсивности с проведенной процедурой, тогда как отсутствие пульса является поздним симптомом, указывая на то, что прошло уже несколько часов от начала кровотечения.

Другие признаки имеют низкую чувствительность, поскольку могут возникать при проведении трансрадиального доступа или сопровождать артериальную недостаточность.

В случае с нашим пациентом стоит отметить возникновение болевых ощущений не только в месте пункции, но и распространение их на проксимальные участки. Парестезии — онемение конечности до уровня средней трети предплечья — также присутствовали у данного пациента, однако в связи с редкой встречаемостью компартмент-синдрома вышеупомянутые жалобы были ошибочно интерпретированы как мышечная спастическая реакция, что объясняет отсутствие эффекта от назначения спазмолитика. Все это привело к более поздней диагностике и соответствующему оперативному вмешательству. Ослабление давящей повязки у пациента с продолжающимся кровотечением если не облегчает симптоматику, то может ее усугубить, поскольку уменьшение давления на место пункции может привести к усилению кровотечения. Однако изначальной причиной появления у данного пациента вышеупомянутых осложнений могло стать всего лишь неправильное наложение давящей повязки.

Наиболее надежным методом диагностики является использование инструментальных методов, в том числе УЗДГ. Проведение УЗДГ также необходимо при наличии у пациента резкой боли и онемения в течение 2 ч после проведенного трансрадиального доступа, а также при отсутствии пульсации с целью установки наличия продолжающегося кровотечения и скопления крови в субфасциальном пространстве. Сохраненный кровоток локтевой артерии по данным УЗДГ не предотвращает развития компартмент-синдрома, поскольку нарушение кровообращения у таких пациентов происходит на уровне микроциркуляторного русла, а ослабление пульсации артерий указывает на предельно возросшее субфасциальное давление, достигшее уровня систолического [10].

Один из методов диагностики компартмент-синдрома — прямое измерение давления в субфасциальном пространстве, для чего возможно использование как специального аппарата (компании Striker и т.д.), так и стандартного артериального трансдюсера и иглы. В норме давление в предплечье составляет до 8—9 мм рт.ст. В настоящее время общепринятое значение давления в субфасциальном пространстве, которое свидетельствует о наличии у пациента компартмент-синдрома, имеет показатель 30 мм рт.ст.

Важно понимать, что значение субфасциального давления не являются решающим фактором, указывающим на дальнейшую тактику лечения: проведение фасциотомии может быть необходимым и при менее значительном повышении давления. Эффективное давление перфузии тканей зависит от диастолического артериального давления, поэтому даже при уровне субфасциального давления менее 30 мм рт.ст. ткани могут испытывать выраженную ишемию, если давление перфузии (Δp = диастолическое артериальное давление — субфасциальное давление) составляет менее 30 мм рт.ст.) [11]. Наличие клинических симптомов становится важным критерием принятия решения об оперативном вмешательстве, иначе возникает риск чрезмерной хирургической тактики оперативного лечения [12].

Возникновение компартмент-синдрома у пациентов диктует необходимость в экстренном оперативном вме-

шательстве в объеме фасциотомии для снижения давления в субфасциальном пространстве и восстановления перфузии мягких тканей. Исход данного синдрома напрямую зависит от того, как быстро было проведено оперативное вмешательство. Некротические изменения мягких тканей возникают спустя 6—12 ч после возникновения компартмент-синдрома (нервной ткани после 4 ч), поэтому оперативное вмешательство следует проводить не позднее 8 ч после его развития [5]. Восстановление просвета лучевой артерии позволяет сохранить кровоснабжение верхней конечности, уменьшая риск ишемизации и улучшая дальнейший прогноз.

Вследствие выраженного отека и имбибии тканей предплечья полное ушивание операционного разреза может привести к повторному сдавлению тканей, возможному рецидиву компартмент-синдрома и некрозу поврежденных ранее тканей. Хотя некоторые авторы описывают открытое ведение послеоперационных ран, мы предпочитаем использование направляющих швов в целях постепенной аппроксимации кожных краев, что позволяет избежать заживления вторичным натяжением или использования кожной пластики.

Наиболее частым осложнением компартмент-синдрома является неврологический дефект, возникший в результате необратимого повреждения нервной ткани верхней конечности. Также в качестве осложнений данного синдрома выступают контрактура Фолькмана (возникает вследствие необратимых изменений большого объема нервных волокон,

фиброза мышечных волокон и ограничения подвижности), гангрена конечности и другие. Такие осложнения — результат несвоевременной диагностики и оперативного вмешательства у пациентов с компартмент-синдромом, которые носят инвалидизирующий характер, поскольку могут привести к выраженному снижению мобильности конечности.

Заключение

Компартмент-синдром возникает вследствие дефекта в стенке лучевой артерии после проведенной пункции, именно поэтому важно знать о существовании такого редкого, но опасного осложнения, и помнить о необходимости присутствия в команде хирурга, владеющего техникой микрохирургического шва и способного ушить выявленный дефект.

При своевременной диагностике и грамотной тактике лечения у пациентов с компартмент-синдромом не остается неврологического дефекта, поскольку кратковременная ишемия не приводит к необратимым повреждениям мягких тканей. Настороженность хирурга в послеоперационном периоде позволяет вовремя обнаружить компартмент-синдром и спасти функцию конечности и в конечном счете сохранить качество жизни.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agostoni P., Biondi-Zoccai G.G., de Benedictis M.L., et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):349-356. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.04.034>
2. Jones RM, Hill AB, Nahrwold ML, Bolles RE. The effect of method of radial artery cannulation on postcannulation blood flow and thrombus formation. *Anesthesiology*. 1981;5576-5578.
3. Frezza EE, Mezghebe H. Indications and complications of arterial catheter use in surgical or medical intensive care units: analysis of 4932 patients. *American Journal of Surgery*. 1998;64:127-131.
4. Kim JM, Arakawa K, Bliss J. Arterial cannulation: factors in the development of occlusion. *Anesthesia & Analgesia*. 1975;54:836-841.
5. Coccolini F, Malbrain MLNG, Kirkpatrick AW, Gamberini E. Compartment Syndrome. *Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma*. 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-55378-4>
6. Tizón-Marcos H, Barbeau GR. Incidence of compartment syndrome of the arm in a large series of transradial approach for coronary procedures. *International Journal of Cardiology*. 2008;21(5):380-384. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2008.00361.x>
7. Hope MJ, McQueen MM. Acute compartment syndrome in the absence of fracture. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2004;18(4):220-224. <https://doi.org/10.1097/00005131-200404000-00005>
8. Leversedge FJ, Moore TJ, Peterson BC, Seiler JG 3rd. Compartment syndrome of the upper extremity. *Journal of Hand Surgery (American Volume)*. 2011;36(3):544-559. <https://doi.org/10.1016/j.jhss.2010.12.008>
9. Kistler JM, Ilyas AM, Thoder JJ. Forearm Compartment Syndrome: Evaluation and Management. *Hand Clinics*. 2018;34(1):53-60. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2017.09.006>
10. Schmidt AH. Acute compartment syndrome. *Injury*. 2017;48(suppl 1):22-25. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.024>
11. McQueen MM, Duckworth AD. The diagnosis of acute compartment syndrome: a review. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014;40(5):521-528. <https://doi.org/10.1007/s00068-014-0414-7>
12. Булатов А.Р., Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Рыжкова Н.И. Современные аспекты компартмент-синдрома. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(S3-2):29-31. Bulatov AR, Litvinenko IV, Zhivolupov SA, Rashidov NA, Ryzhkova NI. Modern aspects of compartment syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S3-2):29-31. (In Russ.).

Поступила 08.07.2022

Received 08.07.2022

Принята к печати 29.07.2022

Accepted 29.07.2022

К юбилею Наны Вачиковны Погосовой

By the anniversary of N.V. Pogosova



31 августа 2022 г. отмечает свой юбилей доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Погосова Нана Вачиковна — известный ученый, признанный эксперт в области первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, восстановительной медицины и медицинской реабилитации, широко известный в нашей стране и за рубежом, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России, Президент Национального общества профилактической кардиологии, почетный член Европейского общества кардиологов.

Нана Вачиковна после окончания Ереванского государственного медицинского института обучалась в 1990—1992 гг. в клинической ординатуре по специальности «кардиология» в Научно-исследовательском институте кардиологии им. акад. Л.А. Оганесяна, в 1992 г. защитила кандидатскую диссертацию, затем работала научным сотрудником отделения артериальной гипертензии того же института.

В 1994—1998 гг. Нана Вачиковна проходила докторантуру в Российском научном центре реабилитации и физиотерапии Минздрава России (Москва), по оконча-

нии которой защитила диссертационную работу на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Психологическая реабилитация больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования».

В 2000—2018 гг. Нана Вачиковна работала в ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва) сначала в должности ведущего научного сотрудника отдела реабилитации и вторичной профилактики, с 2006 г. в должности руководителя отдела, а с 2011 г. — руководителя отдела вторичной профилактики неинфекционных заболеваний и Федерального центра здоровья. В 2009 г. она получила ученое звание профессора.

С 2011 по 2018 г. Н.В. Погосова член профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине, с 2018 г. — член профильной комиссии Минздрава России по кардиологии. С 2013 по 2018 г. — главный внештатный специалист по медицинской профилактике Департамента здравоохранения Москвы.

Профессор Погосова — признанный эксперт как в нашей стране, так и за рубежом в области восстановительной медицины, медицинской реабилитации, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и других внутренних заболеваний. В течение 6 лет, с 2006 по 2012 г., она являлась членом рабочей группы по кардиореабилитации Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации Европейского общества кардиологов.

Нана Вачиковна стояла у истоков разработки организационных аспектов функционирования созданной в России в 2009 г. новой профилактической структуры — центров здоровья, возглавляя группу экспертов по разработке методических рекомендаций Минздрава России для центров здоровья (как для взрослого, так и детского населения).

С 2004 г. по настоящее время профессор Погосова является российским национальным координатором большого числа всемирно известных международных эпидемиологических и клинических исследований, существенно повлиявших на понимание причин развития, лечение и реабилитацию сердечно-сосудистых заболеваний, включая такие исследования, как INTERSTROKE, EUROASPIRE, EuroCaReD, HeartQoI, SURF, Global CHF, COMPASS и др.

Благодаря исследованиям, выполненным под руководством профессора Погосовой Н.В., стало возможным получить важные данные относительно роли не только традиционных, но и психологических, а также социальных факторов риска в развитии инфаркта миокарда, мозговых инсультов и коморбидных им заболеваний. С этой целью Погосовой Н.В. инициированы и проведены с участием больших коллективов крупные клинико-эпидемиологические исследования. В частности, впервые у нас в стране в рамках крупного проспективного исследования установлено, что наличие стресса, тревожной и депрессивной симптоматики существенно ухудшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Под руководством профессора Н.В. Погосовой проведена научная работа по изучению взаимосвязей новой коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний в рамках госпитального регистра по оценке клинической картины, ближайших и отдаленных исходов COVID-19. Установлена значимость артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности в качестве предикторов неблагоприятного прогноза COVID-19 и развития осложнений, в том числе фатальных. Профессором Н.В. Погосовой инициировано и проводится при ее непосредственном участии исследование по оценке частоты развития постковидного синдрома у более чем 750 пациентов, ранее госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, изучению клинических проявлений этого синдрома, особенностей патогенеза, включая механизмы коагулопатии и тромбообразования, а также отдаленных последствий.

Под руководством Н.В. Погосовой, на основании анализа результатов проведенного многолетнего мониторинга эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, разрабатываются новые методики вторичной профилактики и реабилитации, направленные на восстановление функциональных возможностей, трудоспособности, социального функционирования, на повышение качества и продолжительности жизни пациентов.

С 2013 г. под руководством Наны Вачиковны проводится целая серия исследований по вторичной профилактике и реабилитации с применением дистанционных телемедицинских технологий у различных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением, пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших интервенционные вмешательства, в частности, катетерную и радиочастотную аблацию.

Профессором Погосовой опубликовано свыше 400 научных работ, включая монографии, главы в руководствах, методические пособия, методические рекомендации и 220 статей, в том числе 114 статей в журналах первого квартиля — Q1. Более 95% работ опубликовано в журналах, входящих в перечень ВАК; индекс Хирша в РИНЦ — 49, в Web of Science — 25, в Scopus — 26.

Нана Вачиковна является членом редколлегий журналов: «Профилактическая медицина», «Рациональная фар-

макотерапия в кардиологии», «Кардиология», «American Journal of Preventive Cardiology». Под руководством профессора Н.В. Погосовой защищено 8 кандидатских диссертаций и готовится к защите еще целый ряд работ.

Нана Вачиковна неоднократно являлась приглашенным докладчиком на Международных и российских конгрессах по восстановительной медицине и реабилитации, Всемирном конгрессе кардиологов, Европейском конгрессе кардиологов, Национальных конгрессах терапевтов и кардиологов, Европейском конгрессе по профилактической кардиологии.

Н.В. Погосова — рецензент целого ряда профильных международных медицинских журналов, в том числе European Journal Preventive Cardiology, European Journal of Cardiovascular Nursing, American Journal of Preventive Cardiology, PLOS Medicine, BMC psychiatry, International Journal of Environmental Research and Public Health.

С 2013 г. профессор Н.В. Погосова почетный член Европейского общества кардиологов, с 2018 г. — член Президиума Правления Российского кардиологического общества и Президент Национального общества профилактической кардиологии, член Европейской ассоциации профилактической кардиологии.

Нана Вачиковна проводит большую научно-просветительскую работу, в том числе по линии Национального общества профилактической кардиологии, является инициатором и руководителем целого ряда образовательных проектов для врачей, автором книг, пособий и материалов для пациентов. Под руководством профессора Погосовой Национальным обществом профилактической кардиологии проведено 10 научно-практических форумов с международным участием по вопросам реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Нана Вачиковна награждена Грамотой Президента Российской Федерации за вклад в борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), за самоотверженность и высокий профессионализм, проявленные при выполнении врачебного долга. Она удостоена почетной грамоты Министра здравоохранения Российской Федерации «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд» и грамоты руководителя Департамента здравоохранения города Москвы. Награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» за многолетний плодотворный труд, профессиональное мастерство и высокие личные достижения в области здравоохранения, науки и подготовки медицинских кадров.

Глубокоуважаемая Нана Вачиковна! Примите наши самые искренние и теплые поздравления! Коллектив ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России и редколлегия журнала «Кардиологический вестник» тепло и искренне желают Вам доброго здоровья и благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих успехов!

К юбилею Ростислава Сергеевича Карпова

By the anniversary of R.S. Karpov



8 сентября 2022 г. исполняется 85 лет Ростиславу Сергеевичу Карпову, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, Почетному доктору ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Карпов Ростислав Сергеевич родился 08.09.37 в Томске, в 1960 г. успешно закончил Томский медицинский институт по специальности «лечебное дело». Он прошел профессиональный путь от врача клиник Томского медицинского института (1962 г.) до заведующего кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирского Государственного медицинского университета» Минздрава России (с 1979 г. по 2018 г.) и директора НИИ кардиологии, Томск (1985—2015 гг.). С 30 июня 2015 г. работает в должности научного руководителя НИИ кардиологии Томского НИМЦ, с 2016 г. является руководителем научно-го направления Томского НИМЦ.

Ростислав Сергеевич Карпов — крупный отечественный ученый-терапевт-кардиолог, получивший заслуженное признание как в России, так и за рубежом. За его плечами достойная школа жизни, богатый опыт медицинской и научно-педагогической деятельности — более 60 лет служения добру, своим пациентам, ученикам и коллегам. С именем академика РАН Р.С. Карпова связано становление и развитие кардиологической службы в Сибири. При его непосредственном участии в 1980 г. в Томске был открыт Сибирский филиал Всесоюзного кардиологического науч-

ного центра АМН СССР (сегодня — НИИ кардиологии), который под руководством Р.С. Карпова стал крупным научно-исследовательским, клиническим и образовательным комплексом на востоке страны с филиалом в Тюмени (1985—2016 гг.), на протяжении 36 лет выполняющим функции головного учреждения в Сибири и на Дальнем Востоке по кардиологии.

Ведущими приоритетами в научно-организационной деятельности Ростислава Сергеевича являлись внедрение в регионе самых современных технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, совершенствование оказания специализированной кардиологической помощи рассредоточенно проживающему населению. По инициативе Р.С. Карпова в Томске был открыт первый за Уралом кардиологический диспансер мощностью 40 тыс. посещений в год. Под руководством Ростислава Сергеевича впервые в России была разработана и внедрена в практическое здравоохранение Томской области мобильная автоматизированная система оказания кардиологической помощи в условиях рассредоточенно проживающего населения. С целью развития инновационных технологий на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца в 1998 г. был создан Сибирский федеральный аритмологический центр, который за годы своего функционирования по праву признан ведущим региональным центром по аритмологии, во многом определяющим прогресс в лечении сложных сердечных аритмий у населения Сибири и Дальнего Востока. В 2010 г. при активной поддержке Р.С. Карпова на базе отделения детской кардиологии была организована инновационная структура «Центр детского сердца» с целью обеспечения доступности современной высокотехнологичной медицинской помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По спектру выполняемых вмешательств и результатам лечения «Центр детского сердца» признан одной из ведущих клиник России. Клиника института, который академик РАН Р.С. Карпов возглавлял в течение 30 лет, представляет собой уникальный сердечно-сосудистый кластер, позволяющий решать актуальные проблемы здоровья населения по разделу «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия». Клиника входит в пятерку лидеров федеральных медицинских учреждений, участвующих в оказании высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

В 2016 г. Р.С. Карпов выступил одним из инициаторов объединения шести томских научно-исследовательских медицинских институтов (кардиологии, онкологии, медицинской генетики, психиатрии, фармакологии и регенеративной медицины, акушерства, гинекологии и перинатологии) в единый Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, который за 5 лет стал крупнейшей научной медицинской организацией страны, занимающей 1 место в научном рейтинге среди организаций Министерства образования и науки по направлению «Клиническая медицина».

Ростислав Сергеевич внес значимый вклад в развитие медицинской науки, в том числе кардиоревматологического направления. Им был предложен новый комплексный клиничко-иммунологический и морфологический подход к диагностике активности ревматического процесса с использованием компьютерной обработки данных. Это позволило оптимизировать диагностику активности ревматического процесса с принципиально новых позиций, что имело большое практическое значение в ранней диагностике ревматизма и его рецидивов. Результаты его научных исследований содействовали развитию современных представлений о патогенезе ревматизма как иммунологически опосредованного заболевания. Им изучены и описаны особенности клинических проявлений активности ревматического процесса в различные периоды заболевания, что также имело большое научное и практическое значение. Совместно с академиком РАМН В.В. Пекарским им была организована одна из первых в России система преемственности терапевтического ведения и хирургического лечения пациентов с ревматическими пороками сердца.

Профессор Р.С. Карпов являлся организатором и первым деканом факультета усовершенствования специалистов при Томском медицинском институте (1979 г.), что имело принципиально важное значение для профессиональной подготовки врачей региона. Являясь блестящим лектором, он активно участвовал в педагогическом процессе. По его инициативе и при непосредственном участии были созданы лаборатории функциональной и иммунологической диагностики, которые в последующем стали межклиническими, что способствовало внедрению новых технологий диагностики в практическое здравоохранение. Результатом научной, педагогической и практической деятельности Р.С. Карпова в период активной им курации ревматологической службы Томской области явилось снижение показателей заболеваемости, инвалидизации и смертности больных ревматологического профиля.

Хорошо известны работы акад. Р.С. Карпова в соавторстве с профессором В.М. Яковлевым и другими коллегами, посвященные проявлениям наследственного несовершенства развития соединительной ткани, дисплазии сердца — подходам к диагностике и оценке прогноза. Особое внимание уделялось нарушениям развития соединительной ткани клапанных и подклапанных структур и в целом фиброзного каркаса сердца, которые определяют степень выраженности структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

Более 30 лет своей научной и клинической деятельности Ростислав Сергеевич посвятил исследованию такой актуальной проблемы современной медицины, как атеросклероз и хроническая ишемическая болезнь сердца, которые лежат в основе современной «эпидемии» сердечно-сосудистых заболеваний. Под его руководством в рамках этой тематики сформировался профессиональный коллектив ученых и врачей, работы которых признаны в России и за рубежом. Ими успешно решаются приоритетные задачи диагностики, лечения и профилактики хронической ишемической болезни

сердца, дислиппротеидемий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, кардиомиопатий, опираясь на современные достижения медицинской науки и практики.

Фундаментальные научные исследования Р.С. Карпова и его учеников посвящены патогенетическим, патофизиологическим, диагностическим и терапевтическим аспектам сочетанного атеросклероза, в том числе при одновременном поражении коронарных и экстрацеребральных артерий. Особое внимание уделялось изучению кровоснабжения сердца и головного мозга, механизмам регуляции системного, коронарного и церебрального кровообращения, вопросам визуализации поражения коронарных и каротидных артерий, методам функциональной оценки коронарного, миокардиального и цереброваскулярного резервов, а также вопросам лечения сочетанной коронарной и цереброваскулярной недостаточности.

Приоритетный характер носят работы, посвященные вопросам физиологии деятельности сердца и органов дыхания с позиций функциональных взаимоотношений в единой кардиореспираторной системе. Важное значение имело изучение клиничко-физиологических особенностей и диагностика патологических сдвигов в системе транспорта кислорода при дисфункциях сердца и легких. Рассмотрены варианты адаптации функциональных систем организма и развития ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в условиях Севера; предложены подходы к лечению сочетанных форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у населения высоких широт.

Ростиславом Сергеевичем создана известная терапевтическая и кардиологическая научная школа. В его научных трудах нашли достойное отражение наиболее значимые этапы в решении ведущих проблем современной медицинской науки и здравоохранения. Основные направления его научных исследований — ревматология, кардиология, клиническая фармакология, клиническая и популяционная эпидемиология, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, общественное здоровье и здравоохранение. Он является автором более 1000 научных трудов, в том числе 38 монографий, 43 патентов на изобретения. Под его руководством выполнено и защищено 42 докторских и 81 кандидатская диссертации. Ученики Ростислава Сергеевича успешно трудятся на поприще терапии, кардиологии, ревматологии и клинической кардиологии более чем в 40 ведущих организациях страны и мира.

За выдающиеся заслуги Ростислав Сергеевич награжден многочисленными государственными и общественными наградами.

Вся жизнь Ростислава Сергеевича посвящена истинному служению своим пациентам, ученикам, коллегам. Яркая и творческая личность, Ростислав Сергеевич на всех занимаемых постах являл собой пример активной жизненной позиции, самоотдачи, целеустремленности, высокой ответственности, преданности выбранному делу, любви к людям. Он и сегодня остается в рабочем строю, щедро делясь с окружающими своей зрелой мудростью, бесценным человеческим и профессиональным опытом.

Редколлегия журнала «Кардиологический вестник» сердечно поздравляет Ростислава Сергеевича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и оптимизма, реализации намеченных планов, творческого вдохновения и всего самого наилучшего!

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 название 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., Сюндюкова 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>



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: 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»: акс.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329