

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2023

Том XVIII



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ – СОВРЕМЕННЫЙ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

60 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

100 000 ЗРИТЕЛЕЙ

8 ЛЕТ В ЭФИРЕ

1MED TV

Реклама



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

☎ 8 800 100 17 86 ✉ INFO@1MED.TV

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), Scopus, 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, ул. Академика Чазова, 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
Е.В. Козлова
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен

Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.Л. Калужнин
Корректор: Т.В. Задонская

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 16.03.2023
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 11
Заказ №1376
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 18

№1 · 2023

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. Акчурин (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

№1' 2023

Vol. XVIII

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 18

No. 1 • 2023

Journal is indexed in **RSCI (Russian Science Citation Index)**, **Scopus**, **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
Chazov str., 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

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)

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>Татевосян А.С., Алексеенко С.Н., Бунякин А.В.</i> Митохондриальные аспекты атерогенеза	5
<i>Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Меликулов А.А., Ахмедова М.Ф., Котикова И.А., Никитин И.Г.</i> МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее	14
<i>Ткачева А.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В.</i> Патогенетическое обоснование применения простаноидов и место ингаляционного илопроста в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией	23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Егоров Ю.В.</i> Сравнительное исследование влияния блокаторов калиевых каналов на электрофизиологические параметры предсердия и легочных вен при гипоксии и закислении	31
<i>Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Образцов И.В., Акчурин Р.С., Саидова М.А., Сапельников О.В., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Аманатова В.А., Терещенко С.Н.</i> Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости	38
<i>Карпенко И.Г., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Семенов М.Е., Шогенова С.Р., Есион Г.А.</i> Результаты применения комбинированной методики остеосинтеза грудины у пациентов с высоким риском постстернотомных осложнений	49
<i>Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Бойцов С.А.</i> Прогностическое значение маркеров раннего сосудистого старения по данным объемной сфигмографии в популяционной выборке взрослого городского населения. (По материалам исследования ЭССЕ-РФ в г.Томск)	55
<i>Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Гришин И.Р., Сапельников О.В., Терещенко С.Н.</i> Имплантация модулятора сердечной сократимости. Анализ осложнений. (По результатам 24-месячного наблюдения)	65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Булкина О.С., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Кушир В.В., Швецов М.Ю., Чернова Н.А., Лагута П.С., Хуламханова А.З., Карпов Ю.А.</i> Пациент с артериальной гипертензией и преходящим стенозом почечной артерии: клинический случай	73
<i>Шахматова О.О., Панченко Е.П., Миронов Н.Ю., Стукалова О.В., Балахонова Т.В., Макеев М.И.</i> Обратимая кардиомиопатия смешанного генеза у пациента, перенесшего COVID-19 тяжелого течения: клинический случай	80

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	87
----------------------------------	----

REVIEW ARTICLES

Tatevosyan A.S., Alekseenko S.N., Bunyakin A.V.
Mitochondrial aspects of atherogenesis5

Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V., Melikulov A.A., Akhmedova M.F., Kotikova I.A., Nikitin I.G.
MicroRNA-34a in cardiovascular diseases: a glimpse into the future14

Tkacheva A.A., Valieva Z.S., Martynyuk T.V.
Pathogenetic rationale for prostanoids and role of inhaled iloprost in the treatment
of pulmonary hypertension23

ORIGINAL ARTICLES

Egorov Yu.V.
Effect of potassium channel blockers on electrophysiological parameters of the atrium and pulmonary
veins in hypoxia and acidification31

*Safiullina A.A., Uskach T.M., Obraztsov I.V., Akchurin R.S., Saidova M.A., Sapelnikov O.V., Grishin I.R.,
Cherkashin D.I., Amanatova V.A., Tereshchenko S.N.*
Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility
modulation devices38

Karpenko I.G., Lischuk A.N., Koltunov A.N., Semenov M.E., Shogenova S.R., Esion G.A.
Combined technique of sternal closure in patients with high risk of post-sternotomy complications49

*Zairova A.R., Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Shalnova S.A., Trubacheva I.A.,
Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Boytcov S.A.*
Prognostic markers of early vascular aging according to volumetric sphygmography in adult urban
population sample. (Based on the ESSE-RF study in Tomsk)55

Amanatova V.A., Safiullina A.A., Uskach T.M., Grishin I.R., Sapelnikov O.V., Tereshchenko S.N.
Implantation of cardiac contractility modulation device.
(Analysis of complications in a 24-month follow-up)65

CASE REPORT

*Bulkina O.S., Kozlova E.V., Lopukhova V.V., Kushnir V.V., Shvetsov M.Yu., Chernova N.A., Laguta P.S.,
Khulamkhanova A.Z., Karpov Yu.A.*
A patient with arterial hypertension and transient renal artery stenosis: a case report73

Shakhmatova O.O., Panchenko E.P., Mironov N.Yu., Stukalova O.V., Balakhonova T.V., Makeev M.I.
Reversible mixed cardiomyopathy in a patient recovered from severe COVID-19: a case report80

INSTRUCTION FOR AUTHORS87

Митохондриальные аспекты атерогенеза

© А.С. ТАТЕВОСЯН¹, С.Н. АЛЕКСЕЕНКО¹, А.В. БУНЯКИН²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

Резюме

Резидентные клетки иммунной системы (моноциты), оказавшись в субэндотелиальном пространстве, дифференцируются в макрофаги типа М1—Мφ, которые инициируют воспалительную реакцию. Митохондрии в макрофагах М1—Мφ осуществляют не только продукцию специфических провоспалительных белков, а в первую очередь с максимально возможной скоростью закисляют катионами водорода (H⁺) и активными формами кислорода (АФК) среду фагосомы и повышают теплопродукцию, что способствует максимально эффективному фагоцитозу патогена. При этом митохондриальная сеть расщепляется на множество мелких обособленных фрагментов (*fission*), что максимально увеличивает площадь наружной мембраны (в 10—15 раз) и соответственно благоприятствует увеличению скорости теплоотдачи. Пребывание митохондрий М1—Мφ в этом термодинамическом режиме длительное время способствует накоплению липидов с последующей трансформацией в «пенистые» клетки. Постепенно в М1—Мφ возникает хронизация разбалансировки продукции H⁺ и АФК, величина которых постепенно начинает превышать уровень, предельно допустимый люфтом функциональности (ΛФ), что, в свою очередь, дополнительно потенцирует воспаление, повреждение мтДНК, гиперлипидемию с финальным образованием солей кальция фосфата (СаР). Жизненный цикл митохондрий рассмотрен с позиции термодинамических и электрохимических осцилляций, при этом выделены 4 функциональных состояния, имеющих 2 обратных перехода, при которых в толще внутренней мембраны изменяется скорость движения электронов по дыхательной цепи, сопряженно с изменением направленности теплового потенциала. Митохондриальный биогенез предусматривает циклы деления (*fission*) и слияния (*fusion*), которые соответствуют двум обратным переходам в термодинамическом и электрохимическом циклах. При деинтеграции сетевой архитектоники митохондрий (1-й обратный переход) появляются перегруженные аморфным СаР малоподвижные мелкие дефектные органеллы, которые подвергаются митофагии, в то время как активно подвижные фрагменты соединяются в трубчатую сетевую структуру (2-й обратный переход), чтобы сформировать слившийся митохондриальный комплекс (*fusion*), оптимизирующий дыхательную цепь окислительного фосфорилирования и скорость продукции аденозинтрифосфата с режимом энергетического ΛФ, характерного для М2—Мφ. В контексте атеросклероза митофагия позволяет уменьшить воспалительную реакцию, вызванную М1—Мφ, снизить деградацию эндотелиальных клеток, однако при потере метаболической гибкости процесса диссимиляции митофагия полностью не завершается, что ведет к переполнению клеток деградированными органеллами, которые перегружены «пенистыми» СаР агломератами.

Ключевые слова: атерогенез, биогенез митохондрий, митохондриальная дисфункция макрофагов, пенистый липогенез и кальцификация тканей.

Информация об авторах:

Татевосян А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3923-7844>

Алексеев С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Бунякин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1849-1667>

Автор, ответственный за переписку: Татевосян А.С. — e-mail: artur-krasnodar@bk.ru

Как цитировать:

Татевосян А.С., Алексеев С.Н., Бунякин А.В. Митохондриальные аспекты атерогенеза. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):5–13. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180115>

Mitochondrial aspects of atherogenesis

© A.S. TATEVOSYAN¹, S.N. ALEKSEENKO¹, A.V. BUNYAKIN²

¹Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Department of Mathematical and Computer Methods, Faculty of Mathematics and Computer Science, Kuban State University, Krasnodar, Russia

Abstract

Resident immune cells (monocytes) differentiate into macrophages M1-Mφ type in subendothelial space. The last ones initiate inflammatory response. Mitochondria in M1-Mφ macrophages not only release specific pro-inflammatory proteins, but first of all acidify phagosome environment by hydrogen cations (H⁺) and reactive oxygen species (ROS) as quickly as possible. They also increase heat production that contributes to the most efficient phagocytosis of pathogens. In this case, mitochondrial network is split into many small isolated fragments (*fission*) that maximizes the outer membrane area (by 10—15 times) and, accordingly, increases heat transfer rate. Stay of mitochondria M1-Mφ in this thermodynamic mode for a long time promotes accumulation of lipids

with subsequent transformation into foam cells. Chronic imbalance in release of hydrogen cations (H⁺) and ROS occurs gradually in M1-Mφ. Their concentrations finally exceed the level allowed by functionality backlash that further potentiates inflammation, mtDNA damage and hyperlipidemia with final formation of CaP salts. Mitochondria life cycle is considered from the standpoint of thermodynamic and electrochemical oscillations. Four functional states with 2 reverse transitions are identified. These transitions are accompanied by changes of electron movement speed in respiratory chain inside the inner membrane according to direction of thermal potential. Mitochondrial biogenesis involves cycles of fission and fusion corresponding to two reverse transitions in thermodynamic and electrochemical cycles. When mitochondrial architectonics is disintegrated (the 1st reverse transition), inactive small defective organelles overloaded with amorphous CaP appear and undergo mitophagy. Active mobile fragments are combined into a tubular network structure (the 2nd reverse transition) to form a mitochondrial complex optimizing respiratory chain of oxidative phosphorylation and ATP release rate. In the context of atherosclerosis, mitophagy can reduce inflammatory response caused by M1-Mφ and degradation of endothelial cells. However, loss of metabolic flexibility of dissimilation process disturbs completion of mitophagy. This leads to overflow of cells with degraded organelles which are overloaded with CaP agglomerates.

Keywords: atherogenesis, mitochondrial biogenesis, mitochondrial dysfunction of macrophages, foamy lipogenesis and tissue calcification.

Information about the authors:

Tatevosyan A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3923-7844>

Alekseenko S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Bunyakin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1849-1667>

Corresponding author: Tatevosyan A.S. — e-mail: artur-krasnodar@bk.ru

To cite this article:

Tatevosyan AS, Alekseenko SN, Bunyakin AV. Mitochondrial aspects of atherogenesis. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180115>

Особенности функционального состояния митохондрий резидентных клеток иммунной системы

Функциональное состояние митохондрий (Mx) признано центральным звеном в нормальной физиологии клетки и продолжает вносить свой вклад в познание широкого спектра патологий. Вместе с этим точные механизмы, посредством которых Mx участвуют в клеточных патофизиологических процессах, остаются неизвестными [1]. Несмотря на то что Mx широко признаны в качестве источников энергии, относительно мало известно о том, как функция Mx регулируется в макрофагах (Mφ), особенно в том, что касается преобразования их в пенные клетки при атеросклерозе (АС) [2, 3].

Важную роль в определении типа поляризации Mφ играет энергетический обмен, в связи с чем гипоксия и ишемия, влияющие на клеточную энергетику, могут модулировать поляризацию Mφ, при этом возникает высокая потребность в энергообеспечении, что требует эффективного использования гликолиза и/или метаболизма жирных кислот для поддержания необходимого уровня аденозинтрифосфата (АТФ). Пластичность энергетического метаболизма Mφ становится очевидной во время воспалительной реакции. Mφ представляют основную популяцию иммунных клеток в АС бляшках и играют центральную роль в прогрессировании этого хронического воспалительного заболевания [4]. Наиболее ранним событием в атерогенезе (АГ) является то, что, оказавшись в субэндотелиальном пространстве, моноциты дифференцируются в Mφ типа M1 (M1—Mφ), которые инициируют воспалительную реакцию в сосудистой стенке, усугубляя эндотелиальную дисфункцию окислительным стрессом и изменением липидного метаболизма [5]. Метаболизм M1—Mφ характеризуется усиленным аэробным гликолизом, преобразующим глюкозу

в лактат, при этом M1—Mφ имеют повышенный поток через пентозофосфатный путь, генерирующий NADPH. Поляризация Mφ в сторону образования типа M2 (M2—Mφ) ингибирует воспалительную реакцию и способствует полноценному (адекватному) метаболизму жиров [6].

В нормальных условиях воспаление опосредует лишь временное выведение тканей из строя с последующим их восстановлением и ремоделированием, однако при определенных патологических состояниях процесс приобретает хронический характер и заканчивается длительной дисфункцией органов и систем [7]. Начальным этапом воспалительного процесса при АС является дифференцировка моноцитов в M1—Mφ, которые экспрессируют рецепторы-мусорщики (*scavenger receptors*) и участвуют в активном фагоцитозе, высвобождая в субэндотелиальную среду множественные провоспалительные факторы. Особенность Mx, функционирующих в M1—Mφ, заключается в том, что они осуществляют не только продукцию специфических провоспалительных белков, а в первую очередь с максимально возможной скоростью закисляют среду катионами водорода (H⁺) и активными формами кислорода (АФК), также повышая теплопродукцию, что способствует максимально эффективному фагоцитозу поглощенного объекта [8].

Активация Mφ включает в себя обширное метаболическое перепрограммирование, гликолитический переключатель, повышенную продукцию АФК и ремоделирование фосфолипидов, которые необходимы для преодоления энергетических затрат на производство воспалительных цитокинов и бактерицидную активность. Метаболические сдвиги стимулируют множество аспектов активации Mφ, и предотвращение этих сдвигов ухудшает соответствующий запуск механизмов [9]. При активации провоспалительных сигнальных путей в M1—Mφ происходит отключение (угнетение) липидных сенсоров, регулирующих

(корректирующих) липидный обмен, т.е. при выключении липидных сенсоров Мф клетка начинает накапливать липиды.

Все больше появляется приверженцев, считающих, что энергетический метаболизм Мф может существенно влиять на их фенотип, однако остается неизвестным *как* это происходит в пенистых клетках [4]. Координация ряда Мх-процессов, повышающих выработку АТФ для обеспечения АТФ-зависимого выброса холестерина непосредственно в Мф, подчеркивает потенциальную возможность антиатерогенного действия энергетического метаболизма. Центральным процессом в производстве энергии является окисление ацетил-КоА до CO_2 с помощью цикла трикарбоновых кислот (ТКК). Поскольку цикл ТКК не может постоянно действовать как поглотитель углерода, анаплеротическое карбоксилирование должно сочетаться с катаплеротическим выходом промежуточных продуктов (H^+ , CO_2) из цикла ТКК. К тому же катаплероз может быть связан (синергичен) с такими процессами, как синтез аминокислот и жирных кислот [10].

Накопление жирных кислот при ишемии известно давно, но причина этого явления при нарушении функции Мх стала убедительной после сопоставления уровня накопившихся в Мх свободных жирных кислот и непосредственной степени повреждения самих Мх. Нарушение Мх продукции АТФ в М1—Мф может снижать эффективность оттока холестерина, способствуя накоплению эфира холестерина в пенистых клетках [3]. Наибольшее распространение получила гипотеза, что при АС поражении стенки артериальных сосудов наблюдаемое перерождение Мф в пенистые клетки происходит при неконтролируемом поглощении Мф липопротеинов низкой плотности. Однако экспериментально установлено, что накопление липидов и стремительное возрастание (в десятки раз!) скорости синтеза ряда липидов в Мф можно спровоцировать всего лишь одним воспалением, без всякого участия липопротеинов низкой плотности! Трансформация Мф в пенистую клетку происходит при разнообразных заболеваниях воспалительной природы: в суставах — при ревматоидном артрите, в жировой ткани — при диабете, в почках — при острой и хронической недостаточности, в ткани мозга — при энцефалитах [11].

На молекулярном уровне клинические проявления многих патологических процессов характеризуются торможением транспорта электронов по дыхательной цепи, нарушением окислительного фосфорилирования, а также возникновением неселективной проницаемости (разобщением) внутренней мембраны Мх. Несомненно, что в клетках врожденной иммунной системы наличие энергетических субстратов жизненно важно для создания соответствующей реакции во время стресса. Для М1—Мф этот стресс проявляется в виде накопления избыточного холестерина, и поэтому Мф необходимо ускорить его утилизацию и детоксикацию с помощью путей оттока. Выделение Мф холестерина зависит от функционально дышащих Мх, поскольку ингибирование выработки АТФ фармакологическими средствами (олигомицином) значительно снижает способность клеток выводить холестерин. Это подтверждается тем, что при уменьшении электрохимического потенциала внутренней мембраны Мх ($\Delta\psi_m$) нарушается механизм гомеостаза холестерина в Мф [12]. Исследование взаимосвязи между Мх-структурой и функцией в регуляции метаболизма холестерина Мф предполагает, что Мх-дисфункция способствует потере гомеостатических механизмов, которые обычно поддерживают уровни клеточных

стеролов в определенных пределах люфта функциональности (ЛФ) [13]. Биогенез Мх и накопление стеролов связаны патофизиологически, поскольку при АС слияние Мх в сетевую структуру (*fusion, spaghetti*) сопровождается восстановлением гомеостаза холестерина в Мф.

При возрастном АС важную роль играют окислительный стресс и накопление поврежденных мтДНК, хотя вклад старения в этот процесс еще до конца не изучен [14]. Показано, что дефекты мтДНК имеют решающее значение в патогенезе всех стадий развития АС и могут рассматриваться как доклинический маркер заболевания [5]. При АС поврежденная мтДНК наблюдается как в клеточных структурах кровеносных сосудов, так и в циркулирующих иммунных клетках. Известно, что дефекты мтДНК приводят к проатерогенным процессам: воспалению, апоптозу и старению клеток, а явление в дебюте патогенеза АС дефектной мтДНК указывает на причинную роль этого процесса. Повреждение мтДНК в сосудистых клетках связано со значительным снижением Мх дыхания и является широко распространенным причинным фактором АС [15]. К тому же порочный круг иммунного ответа вызывается компонентами разрушенных Мх, которые распознаются Мф как чужеродные [16].

Утверждается, что нарушение функции Мх непосредственно способствует увеличению генерации АФК, повреждению мтДНК, снижению Мх дыхания и липодистрофии — состоянию, при котором нарушается окисление жирных кислот, снижается адипогенез, усиливается апоптоз адипоцитов, что приводит к общему снижению резервов адипоцитов [17]. В то же самое время некоторые авторы рассматривают АФК как основной фактор повреждения самих Мх и мтДНК, однако появляются данные, свидетельствующие об образовании дефектной мтДНК на ранней стадии АС, когда окислительный статус клеток еще не выражен [18]. Мх-дисфункция Мф была непосредственно связана с прогрессированием АС независимо от выработки АФК преимущественно из-за дефектов окислительного фосфорилирования [19].

Опасность АФК заключается в том, что они запускают порочный круг: АФК повреждают Мх, в то время как поврежденные Мх производят больше АФК, при этом подчеркивается способность АФК индуцировать воспалительный ответ, что связывает окислительную и воспалительную теории АГ. Деполяризация внутренней мембраны Мх может активировать продукцию АФК за счет повышения активности комплексов I и III, однако и гиперполяризация мембраны также приводит к гиперпродукции АФК, что особенно важно в условиях избытка питательных веществ. Эффекты Мх-повышения продукции АФК включают эндотелиальную дисфункцию, воспаление сосудов и накопление окисленных ЛПНП в артериальной стенке. Все эти процессы являются атерогенными и приводят к усугублению совокупной характеристики бляшки [20].

В биогенезе Мх протекают термодинамические (ТД) и электрохимические (ЭХ) осцилляции, которые имеют замкнутый цикл с возможными двумя обратными переходами [21]. При этом в первом переходе по обратному циклу проходят экзергонические процессы, сопровождающиеся выделением тепла во внешнюю среду (цитоплазму), что характерно для провоспалительных М1—Мф, а во втором переходе по обратному циклу преобладают эндэргонические процессы, сопровождающиеся поглощением тепла из внешней среды, которое показательно для противовоспалительных М2—Мф. Адекватное клеточное энергообеспечение молекулами АТФ предполагает прохождение Мх полного

цикла, в котором чередуются физиологически допустимые переходы экзэргонических и эндэргонических процессов, а так же плотности веществ.

Таким образом, расчленение целостной Мх-сети на составные части (*fission, orzo*) при дифференциации моноцитов в М1—Мф связано с распространенными хронически-ми воспалительными заболеваниями. Стратегии, направленные на восстановление нормальной физиологии Мх, могут представлять как профилактические, так и терапевтические вмешательства для различных патологий, связанных с обострением воспаления, включая АС [22].

Митохондриальный метаболизм Са при атерогенезе

В последнее десятилетие пришло понимание Ca^{2+} -опосредованной регуляции воспаления при аутоиммунных заболеваниях и иммунном ответе против патогенов, т.е. то, что центральным механизмом в реализации иммунного ответа является кальциевая сигнализация. Мф экспрессируют широкий спектр молекул, способных к специфической модуляции амплитуды, кинетики и субклеточному распространению кальциевых сигналов. В свою очередь, ионы Ca^{2+} опосредуют их дифференциацию, пролиферацию и образование провоспалительных цитокинов [23]. Провоспалительные цитокины, наблюдаемые в нестабильных бляшках, могут провоцировать раннюю фазу остеогенной дифференцировки гладкомышечных клеток (ГМК), высвобождение кальцифицирующих везикул внеклеточного матрикса и/или индуцировать апоптоз [24]. Все больше внимания уделяется влиянию Мх на кальцификацию и различные механизмы, участвующие в отложении СаР в стенках кровеносных сосудов [25]. Изменения кислотно-основного состояния (КОС) и окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) в матриксе Мх мобилизуют выброс Ca^{2+} за счет солиubilизации кальций-фосфатных преципитатов в Мх [26]. Повышенный окислительный стресс, по-видимому, является распространенным фактором прокальцификации, который индуцирует остеогенную дифференцировку и кальцификацию сосудистых клеток при различных заболеваниях, таких как АС, сахарный диабет и хроническая болезнь почек [27].

Дисфункция Мх сопровождается метаболическими нарушениями и изменениями внутриклеточного потока Ca^{2+} , а также способствует воспалительным преобразованиям среды [28]. Открытие того, что фазовый переход физиологически растворимых веществ в их кристаллические формы может быть обусловлен иммунной системой, произвело революцию в нашем понимании процесса, при котором кристаллы вызывают воспаление. Обсуждаются сложные механизмы кристаллообразования в пораженных тканях и их взаимодействие с питательными веществами, метаболитами и иммунными клетками, обусловливающими кристаллоиндуцированное воспаление, например, факт того, что кристаллы СаР вызывают воспалительные процессы на фоне активации Мф [29].

Фагоцитоз и последующее повреждение лизосом, по-видимому, имеют важное значение для патогенеза воспалительных заболеваний, обусловленными кристаллами СаР. Объекты, которые фагоциты не могут переваривать, остаются в этих клетках и покрываются тонкой пленкой аминополисахаридов, формируя вакуоль, т.е. аминополисахаридная пленка образует мембранную вакуоль, которая содержит непереваренные субстраты, оставшиеся после неполного (незавершенного) фагоцитоза. Отмечено, что гладкомы-

шечные клетки (ГМК) продуцируют матричные везикулы, которые могут служить местами инициирования образования минеральных кристаллов, приводя к микрокальцификации. В Мф выявлена сигнальная ось $Rac-IL-1\beta$ в качестве ключевого механизма, способствующего кальцификации при АС [30].

Активация генерирующего эндотелиального фермента NO-синтазы (eNOS) и положительная регуляция экспрессии гена этого фермента осуществляется при увеличении внутриклеточного содержания Ca^{2+} . Оксид азота (NO) обладает свойствами антагонизма с Ca^{2+} , поскольку ингибирует цикл ТКК, снижая образование ацетил-КоА (основного энергетического субстрата) в Мх [31].

Ритмичные цитозольные кальциевые сигналы, характеризующиеся связанными переходными процессами, возникают при нормальном метаболизме кальция. В зависимости от потребности в энергии эти переходные процессы кальция увеличивают пиковые уровни цитозольного кальция приблизительно от 100 нм до уровней 500 нм и даже 1 мкм и могут привести к накоплению Мх чистого кальция через кальциевый унипортерный комплекс, что способствует повышению уровня кальция в матриксе от 100 нм до 1 мкм, а также стимуляции выработки НАДН и АТФ. При таких высоких уровнях цитозольного кальция Мх поглощение кальция превышает его отток. Это может привести к массивному увеличению содержания кальция в Мх, хранящегося в виде гранул СаР, что отражает невероятную способность Мх удерживать Ca^{2+} (calcium retention capacity) [32]. В этом перегруженном кальцием состоянии способность Мх к производству АТФ сильно нарушена. Мх-приток Ca^{2+} в значительной степени зависит от легко меняющегося мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$), тогда как отток Ca^{2+} происходит, главным образом, через ионообменники Ca^{2+} . Это во многом определяет относительное преобладание скорости притока Ca^{2+} над скоростью оттока из Мх. Очевидно, что после деполяризации внутренней мембраны Мх высвобождение накопленного в матриксе Ca^{2+} происходит не в полном объеме. Значительный остаточный кальций в виде аморфных осадков апатита сохраняется в поврежденных Мх в течение длительного периода времени.

Внутримитохондриальный гомеостаз Ca^{2+} должен существовать в таком режиме, чтобы его приток за время импульса соответствовал оттоку за период между импульсами, что позволит избежать накопления Ca^{2+} либо его истощения. Из-за относительно медленной *скорости* механизмов оттока Ca^{2+} по сравнению с притоком проблема, вызванная поглощением унипортер или mRyR, заключается в том, что это, вероятно, позволяет накапливать Ca^{2+} в микродоменах до критического уровня. Влияние Ca^{2+} на энергетику Мх варьируется от благоприятного в низком диапазоне (10 нмоль/мг) до катастрофического при перегрузке, достигающей высокого диапазона (>500 нмоль/мг). В низком диапазоне матричный кальций активирует дегидрогеназы цикла ТКК и другие матричные ферменты, которые увеличивают скорость прокачки протонов и синтеза АТФ. В высоком диапазоне перегрузка кальцием приводит к переходу проницаемости Мх, разбуханию матрикса вплоть до разрыва мембраны. Однако в промежуточном диапазоне кальций вызывает снижение скорости синтеза АТФ, несмотря на сохранение целостности мембраны и способность поддерживать протонный электрохимический градиент [33]. По мере увеличения количества кальция, поглощаемого Мх, стимулированная АТФ частота дыхания снижается титруемым образом. В этих экспериментах синтез АТФ остается связанным с потребле-

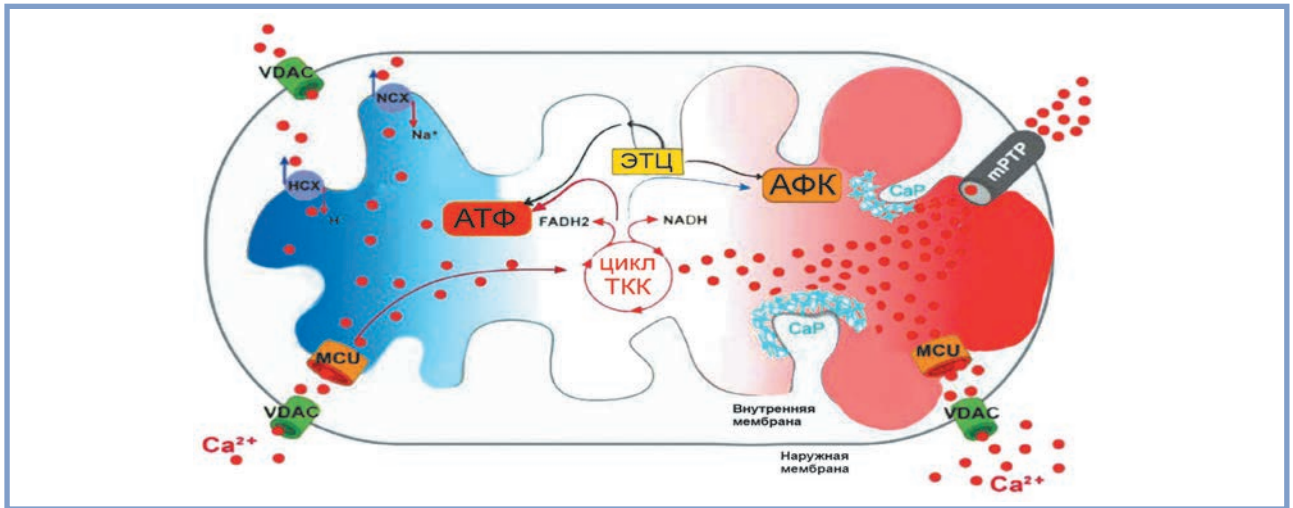


Рис. 1. Особенности энергетического метаболизма в процессе митохондриального биогенеза.

VDAC — анионселективный канал; MCU — митохондриальный кальциевый унипортер; mPTP — неселективный кальциевый канал.

Fig. 1. Features of energy metabolism in mitochondrial biogenesis.

VDAC — anion selective channel, MCU — mitochondrial calcium uniporter, mPTP — non-selective calcium channel.

нием кислорода. Ингибирование окислительного фосфорилирования при перегрузке кальцием обусловлено образованием аморфного осадка CaP, а не матричного ионизированного (свободного) кальция Ca²⁺ (рис. 1).

При аэробной, не стрессовой выработке АТФ (левая сторона) преобладает второй обратный цикл (F—II→F—III), когда относительно медленное поглощение Ca²⁺ протекает равномерно с его оттоком, при этом стимулируется цикл ТКК. При нарушении энергетического метаболизма в стадии гипоаэробного снижения скорости окисления кислорода (правая сторона) доминирует первый обратный цикл (F—I→F—IV), когда в электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) возрастает образование АФК, отмечается разбухание матрикса и перегрузка Ca²⁺, которая закономерно вызывает открытие поры mPTP, дополнительно увеличивающей поступление Ca²⁺ в матрикс, где на гребнях крист внутренней поверхности внутренней мембраны начинают формироваться аморфные CaP субстраты.

Способность Мх действовать как «брандмауэры» внутриклеточных волн Ca²⁺ позволяет клеткам выживать при чрезмерном повышении уровня Ca²⁺, тем самым факторы, определяющие способность Мх буферизации Ca²⁺, влияют на судьбу клетки. Установлено, что накопление Ca²⁺ в Мх имеет приоритет над окислительным фосфорилированием. Как только немитохондриальный Ca²⁺ превышает величину ЛФ, поглощение Ca²⁺ унипортером приводит к накоплению Ca²⁺ в матриксе и сохраняет его, откуда Мх сильно деполаризованы. Это позволяет образоваться гранулам CaP на внутренней поверхности внутренней мембраны Мх, которые хорошо видны в интактных клетках некоторых кальцифицирующих тканей. Распределение внутримитохондриальных гранул CaP в различных типах клеток отражает ведущую роль Мх, когда речь идет о том, что начинается процесс биологической минерализации — литобии.

Активное Мх-поглощение Ca²⁺ сдвигает морфологическую динамику Мх в сторону деления, что способствует большей генерации АФК [34]. Поглощение Ca²⁺ матриксом в основном опосредуется Мх-унипортером Ca²⁺, приводимым в действие сильно отрицательным мембранным потенциалом.

Биогенез митохондрий и митофагия при атеросклерозе

Во время как большинство функций Мх в значительной степени регулируются ионами кальция, буферная роль Мх в отношении кальция определяет судьбу клеток. Хотя его избыток в нескольких Мх делает их дисфункциональными на ранней стадии клеточного стресса, это не приводит к внезапной гибели клеток из-за активизации митофагии [35]. Отличия в уровнях митофагии были обнаружены при различных патологиях человека, включая рак, нейродегенерацию и сердечно-сосудистые заболевания [36, 37]. Различные «следы» митофагии открыты во всех тканях человека, и был найден специфический молекулярный механизм, управляющий митофагией.

Для поддержания здорового состояния и обеспечения активной системы контроля качества Мх разработали 2 различных механизма — деление и слияние, которые взаимодействуют друг с другом, чтобы увеличить популяцию Мх в условиях высокой энергетической потребности. Важной особенностью поддержания Мх пластичности являются продолжающиеся события слияния и деления, которые формируют морфологию, называемую Мх-динамикой. Мх — это органеллы с высокодинамичной ультраструктурой, поддерживаемой гибкими скоростями слияния и деления. Сбалансированный контроль качества Мх имеет решающее значение для поддержания клеточной энергии и метаболического гомеостаза; однако дисфункция динамики слияния и деления вызывает потерю целостности и функций с накоплением поврежденных Мх [38].

Даже распределение молекул мтДНК регулируется Мх-динамикой, в частности делением Мх, при котором мтДНК разделяются между дочерними Мх, проявляющими функциональную активность. Многие работы подтверждают представление о важности поддержания «молодого» пула Мх в стволовых клетках, чтобы избежать накопления мутаций мтДНК, приводящих к нарушению нормальной активности ЭТЦ, регулируемой Мх динамикой [39]. Продемонстрировано, что мтДНК, высвобождаемая в цитозоль

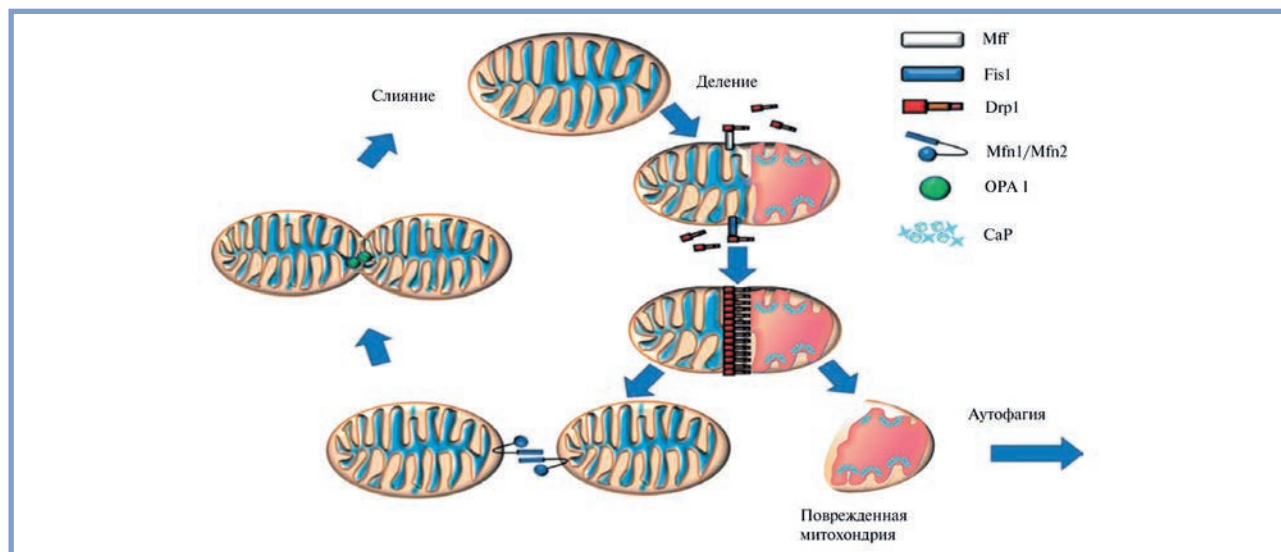


Рис. 2. Жизненный цикл Мх (биогенез).

Справа — в результате деления удаляются поврежденные сегменты Мх, матрикс которых увеличен в объеме (окрашен в синий цвет) и содержит аморфный СаР. Слева — здоровые фрагменты вновь сливаются в «сетевую» структуру [43].

Fig. 2. Mx life cycle (biogenesis).

Damaged Mx segments with enlarged matrix (blue) containing amorphous CaP are removed as a result of division (on the right). Intact fragments again merge into a «network» structure (on the left) [43].

после Мх стресса, активирует врожденный иммунный ответ в купе с воспалительной реакцией [40].

В контексте АС митофагия помогает уменьшить воспалительную реакцию Мф, устранить деградацию эндотелиальных клеток и сдержать апоптоз гладкомышечных клеток [41]. Дефектная (неполная) митофагия может стимулировать провоспалительные реакции, опосредованные АФК-индуцированной сигнализацией и способствовать липотоксичности [42]. Нарушение митофагии в клетках может быть вызвано различными проатерогенными стимулами [41]. В целом митофагия, наряду с динамикой деления и слияния, помогает очистить поврежденные Мх, оптимизируя функцию общей популяции Мх внутри клеток. Отмечено, что АФК и воспаление играют ключевую роль в прогрессировании заболевания, активируя митофагию окисленными липопротеинами низкой плотности.

Деление Мх производит неравномерные дочерние органеллы, из которых у одних мембранный потенциал высокий, а у других — низкий. Это предполагает, что только часть дочерних Мх со сниженным мембранным потенциалом и переполненных СаР, элиминируется аутофагией (рис. 2).

В контексте АС митофагия позволяет уменьшить воспалительную реакцию, вызванную М1—Мф, снизить деградацию эндотелиальных клеток, однако при потере метаболической гибкости процесса диссимиляции, митофагия полностью не завершается, что ведет к переполнению клеток деградированными органеллами, которые перегружены СаР агломератами.

Обсуждение

Метаболическая депрессия диссимиляции является центральным звеном активации иммунной системы и закономерно приводит к воспалительным нарушениям. Динамическое состояние Мх пула в Мф играет ключевую роль

в передаче провоспалительных сигналов, идентифицируя Мх биогенез в качестве определяющего фактора воспалительной реакции.

Становится очевидным, что Мх — важнейшие органеллы не только вследствие их важной роли в производстве энергии, но и потому, что они координируют сигнальные сети, связанные с врожденным иммунитетом, воспалением и аутофагией [44]. С момента первого признания Мх нарушений было замечено, что они рано или поздно приводят к мультисистемным заболеваниям, которые затрагивают все органы или ткани, включая артерии. В свою очередь, Мх являются потенциальными мишенями провоспалительных медиаторов, таким образом возникает замкнутый круг воспалительной реакции.

Установлено, что сигналы микроокружения могут вызывать так называемую поляризацию резидентных клеток иммунной системы (моноцитов) на 2 фенотипа: классически активированные М1—Мф или альтернативно активированные Мф М2—Мф [45]. Поляризация Мф может изменяться под влиянием энергетического метаболизма, и поскольку ограничение калорийности вызывает дифференциацию М2—Мф, которые подавляют воспалительную реакцию, можно было бы воспользоваться этой стратегией при разработке лечения АС [46].

Ингибирование митохондриальной АТФ-синтазы заметно снижает способность Мф выводить холестерин. Для эффективной (адекватной) продукции АТФ необходима непродолжительная и минимальная кальциевая нагрузка, но при длительной и максимальной нагрузке кальцием начинает преобладать повышенная продукция АФК, H^+ и создаются условия для образования апатитов на внутренней поверхности внутренней мембраны и разбухания (отека) матрикса Мх. Отсутствие успеха в использовании системных антиоксидантных средств для профилактики и лечения АС подчеркивает необходимость лучшего понимания механизмов окислительного стресса при различных заболеваниях.

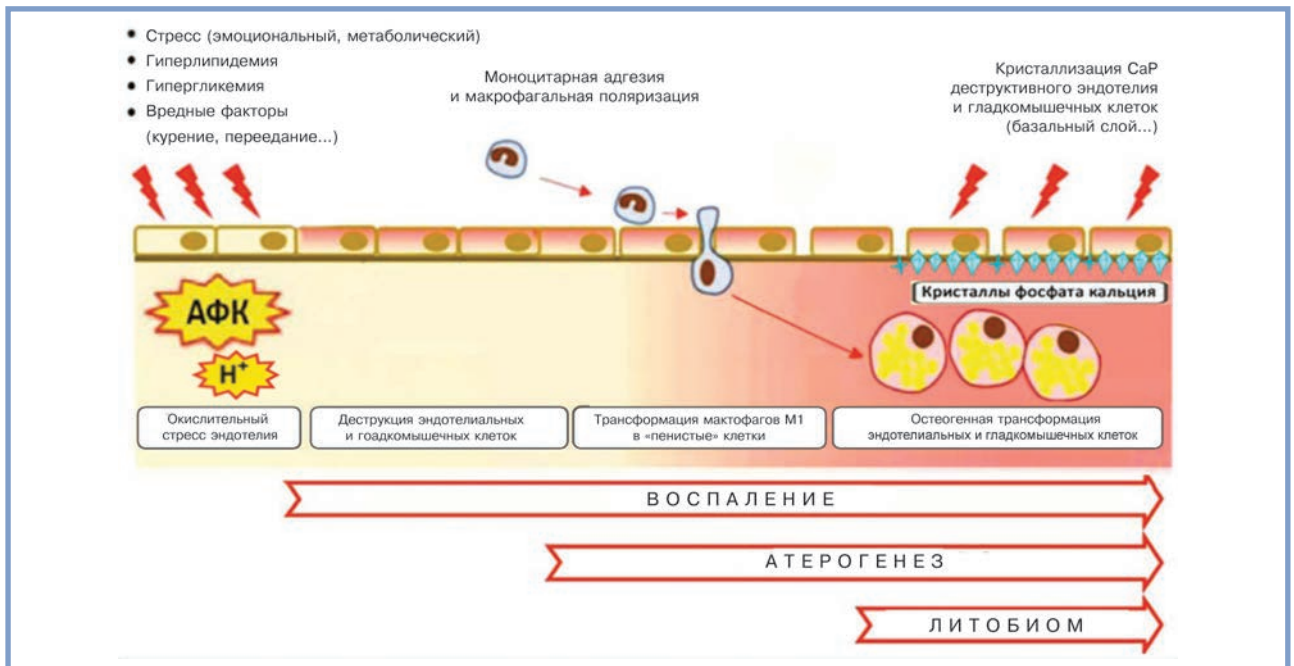


Рис. 3. Эндотелиальная дисфункция при АС.
Fig. 3. Endothelial dysfunction in atherosclerosis.

В контексте АС митофагия снижает воспаление, уменьшает деградацию окислительного фосфорилирования в эндотелиальных клетках и ограничивает апоптоз эндотелиальных и гладкомышечных клеток [41]. Активация митофагии противодействует прогрессированию АС путем стабилизации бляшки [36]. Напротив, дефектная митофагия может дополнительно стимулировать провоспалительные реакции, опосредованные Мх-сигнализацией и способствовать липотоксичности [42]. К тому же подавление митофагии приводит к нарушению баланса поглощения и высвобождения Ca^{2+} , что сопровождается увеличением отложения кальция.

В процессе Мх-деления дефектные органеллы, повышено продуцирующие АФК, лишенные мтДНК, ограниченные в кинетической способности и перегруженные инфлюирующим электрохимическим «бульоном», выделяются и предназначаются для деструкции (аутолізу) через митофагию. В то время как активно подвижные, функционирующие части, сливаясь с базовой сетью, воссоединяются в трубчатую структуру, представляющую собой сформированный, полноценно функционирующий Мх-комплекс. Малоподвижные, деэнергизированные фрагменты Мх, переполненные солями СаР, подвергаются митофагии, при этом полному аутолізу подвергается только органический субстрат, а оставшийся неорганический пул в форме СаР апатита выводится за пределы клетки и накапливается в интерстиции, способствуя кальцификации тканей.

Митофагия модулирует реакцию Мф, эндотелиальных и гладкомышечных клеток на различные метаболические стрессоры и играет фундаментальную роль в их окислительно-восстановительном гомеостазе и пластичности [47]. Исходя из того, что аутофагия ингибирует кальцификацию сосудов, допустима фармакологическая модуляция аутофагии, которая может предложить новую стратегию ле-

чения кальцификации сосудов [48]. Таким образом складывается полная картина АГ с участием Мх пула как в Мф, так и в эндотелиальных клетках, что играет ключевую роль в патологических процессах сосудистой стенки (рис. 3).

Неблагоприятное внешнее воздействие на сосудистый эндотелий и повышенная продукция H^+ и АФК в иммунных клетках создают условия для развития окислительного стресса, который вызывает лейкоцитарную активацию и адгезию моноцитов, их проникновение в субэндотелиальное пространство, где инициируется поляризация Мф в тип М1—Мф, которые провоцируют воспалительную реакцию. Нарушение Мх биогенеза в М1—Мф способствует накоплению липидов, формируя их «пенистый» вид, а финальное (заключительное) нарушение метаболизма Ca^{2+} в деструктивных эндотелиальных и гладкомышечных клетках запускает механизм повышенного образования нерастворимого СаР и последующей остеогенной трансформации.

В человеческой популяции наиболее кальцифицированной структурой после скелета является сосудистая сеть. Когда-то считавшаяся пассивным процессом мертвых и умирающих клеток, кальцификация сосудов превратилась в активно регулируемую форму биоминерализации тканей — *литобиом* [49, 50]. Анализируемые данные позволяют говорить о принципиально новых механизмах в развитии кальциноза артериального русла и роли Мх в этом процессе, т.е. вследствие перестройки Мх-состояния в моноцитах, дифференцирующихся в провоспалительные М1—Мф, когда в термодинамическом и электрохимическом цикле М преобладает 1-й обратный цикл, характерной чертой которого являются ЭКЗОтермические процессы, повышающие температуру в окружающей среде. Хронизация этого процесса в М1—Мф способствует нарушению окисления жирных кислот, снижению скорости адипогенеза и постепенному накоплению липидов с последующей трансформацией М1—Мф в «пенистые» клетки. Наряду с этим в Мх проис-

ходит постепенное накопление СаР-агломератов, способных трансформировать эндотелиальные и гладкомышечные клетки артериальной стенки в остеогенный тип [27, 51, 52].

Заключение

Дисфункция Мх, возникающая в ответ на клеточные возмущения, утилизирующие дополнительную энергию АТФ, может включать измененную подвижность Мх и биоэнергетическую функцию, имеющую внутриклеточную гетерогенность. Модификации Мх популяции являются частью сложного пути, обеспечивающего функциональность Мх и, соответственно, самой клетки. Благодаря жизненно-оборотно Мх и компенсаторным механизмам, повреждение Мх в течение длительного времени может не проявляться на функциональном уровне и протекать субклини-

чески [53]. Поэтому поиск маркеров ранних нарушений Мх на доклинической стадии заболеваний, связанных с дисфункцией Мх, является важным направлением исследований. Хотя клинически применимой, профилактической терапии кальцификации сосудов в настоящее время не существует, мы полагаем, что ингибирование образования СаР в матриксе Мх или предотвращение трансформации аморфного СаР в кристаллизованный гидроксиапатит может быть прямой и эффективной мишенью терапии коронарной и другой сосудистой кальцификации. В связи с вовлечением Мх во многие аспекты патогенеза АС их можно рассматривать как перспективный маркер заболевания и прямую терапевтическую мишень, используя диетические и фармакологические средства.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Javadov S, Kozlov AV, Kamara AKS. Mitochondria in health and disease. *Cells*. 2020;9(5):1177. <https://doi.org/10.3390/cells9051177>
- Allen AM, Taylor JM, Graham A. Mitochondrial (dys) function and regulation of macrophage cholesterol efflux. *Circulation Research*. 2015;117(3):266-278. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.305624>
- Karunakaran D, Drozd AB, Nguyen MA, Richards L, Geoffrion M, Singaravelu R, Ramphos E, Shangari P, Ouimet M, Pezaki JP. Energy status of macrophage mitochondria Regulates cholesterol efflux and Enhances Anti-miR33 in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2015;117(3):266-278. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.305624>
- Baardman J, Verberk SGS, van der Velden S, Gijbels MJJ, van Roomen CPPA, Sluimer JC, Broos JY, Griffith GR, Prange KHM, van Weeghel M, Lakbir S, Molenaar D, Meinster E, Neele AE, Kooij G, de Vries HE, Lutgens E, Wellen KE, de Winther MPJ, Van den Bossche J. Macrophage ATP citrate lyase deficiency stabilizes atherosclerotic plaques. *Nature Communications*. 2020;11(1):6296. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20141-z>
- Shemyakova T, Ivanova E, Grechko AV, Gerasimova EV, Sobenin IA, Orekhov AN. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of the pathogenesis of atherosclerosis. *Biomedicine*. 2020;8:166. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060166>
- Lin J, Huang Z, Liu J, Huang Z, Liu Y, Liu Q, Yang Z, Li R, Wu X, Shi Z, Zhu Q, Wu X. Neuroprotective effect ketone metabolism on inhibition of the inflammatory response by regulating macrophage polarization after acute injury to the cervical spinal cord in rats. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:583611. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.583611>
- Peterlin A, Petrovich D, Peterlin B. Screening for rare genetic variants associated with atherosclerosis: the possibilities of personalized medicine. *Pharmacology*. 2019;17(1):25-28. <https://doi.org/10.2174/157016116666180206111725>
- Татевосян А.С., Алексеенко С.Н., Быков И.М., Сепиашвили Р.И. Митохондриальные термо-динамические и электро-химические осцилляции при дифференцировке резидентных моноцитов. *Аллергология и иммунология*. 2022;4:43-48.
- Tatevosyan AS, Alekseenko SN, Bykov IM, Sepiashvili RI. Mitochondrial thermodynamic and electrochemical oscillations during the differentiation of resident monocytes. *Allergy and Immunology*. 2022;6:43-48. (In Russ.).
- Langston PK, Shibata M, Horg T. Metabolism supports macrophage activation. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:61. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00061>
- Liang Yi, Chen Yi, Li L, Zhang X, Xiao Jai, Wei D. The Krebs Cycle Changed: A Driver of Atherosclerosis Progression? *Current Medicinal Chemistry*. 2021;29(13):2322-2333. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210806105246>
- Шварц Я.Ш., Свистельник А.В. Функциональные фенотипы макрофагов и концепция М1-М2-поляризации. Ч. 1. Провоспалительный фенотип. *Биохимия*. 2012;77(3):312-329.
- Shvarts YaSh, Svistelnik AV. Functional phenotypes of macrophages and the concept of M1-M2 polarization. Part 1. Proinflammatory phenotype. *Biochemistry*. 2012;77(3):312-329. (In Russ.).
- Allen AM, Graham A. Mitochondrial function is involved in the regulation of cholesterol efflux to apolipoprotein (apo) A-I from murine raw material 264.7 macrophages. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11:169. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-169>
- Graham A. Mitochondrial regulation of macrophage cholesterol homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;89:982-992. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.010>
- Hu H, Ling Yi, Xu H, Ling C, Chen H, Wang S. Mitochondrial DNA alterations in coronary heart disease. *Experimental and Molecular Pathology*. 2020;114:104412. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104412>
- Yu EPK, Reinhold J, Yu H, Starks L, Uryga AK, Foote K, Finigan A, Figg N, Pung YF, Logan A, Murphy MP, Bennett M. Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting the formation of a necrotic core and reducing the relative thickness of the fibrous cap Thickness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(12):2322-2332. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310042>
- Forini F, Canale P, Nicolini G, Iervasi G. Mitochondrial targeted drug delivery in cardiovascular disease: A long way to Nano-cardio medicine. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1122. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111122>
- Burtenshaw D, Kitching M, Redmond EM, Megson IL, Cahill PA. Reactive oxygen species (ROS), intimal thickening and subclinical atherosclerotic disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:89. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00089>
- Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*. 2014;24(10):453-462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- Shemyakova T, Ivanova E, Grechko AV, Gerasimova EV, Sobenin IA, Orekhov AN. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of the pathogenesis of atherosclerosis. *Biomedicine*. 2020;8(6):166. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060166>
- Peng W, Cai G, Xia Y, Chen J, Wu P, Wang Z, Li G, Wei D. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *DNA and cell Biology*. 2019;38:597-606. <https://doi.org/10.1089/dna.2018.4552>
- Татевосян А.С., Бунякин А.В. Митохондриальный термодинамический и электрохимический циклы (прямой и обратный). *Биофизика*. 2019;64:1151-1162.
- Tatevosyan AS, Bunyakin AV. Mitochondrial thermodynamic and electrochemical cycles (direct and reverse). *Biophysics*. 2019;64:1151-1162. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006302919060152>
- Missiroli S, Genovese I, Perrone M, Vezzani B, Vitto VAM, Giorgi C. The Role of Mitochondria in Inflammation: From Cancer to Neurodegenerative Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):740. <https://doi.org/10.3390/jcm9030740>

23. Singhto N, Kanlaya R, Nilnumkhum A, Tongbunkerd V. The role of macrophage exosomes in the immune response to calcium oxalate monohydrate crystals. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00316>
24. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Zhu Y, Han XQ, Liu NF. Restoration of mitochondrial biogenesis with metformin attenuates the β -HP-induced phenotypic transformation of VSMCs into an osteogenic phenotype through inhibition of PDK4/oxidative stress-mediated apoptosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;479:39-53. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.08.012>
25. Wang P, Zhang N, Wu B, Wu S, Zhang Y, Sun Y. Role of mitochondria in vascular calcification. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2020;8(2):80-90.
26. Hernansanz-Agustín P, Choya-Foces C, Carregal-Romero S, Ramos E, Oliva T, Villa-Piña T, Moreno L, Izquierdo-Álvarez A, Cabrera-García JD, Cortés A, Lechuga-Vieco AV, Jardiya P, Navarro E, Parada E, Palomino-Antolín A, Tello D, Acín-Pérez R, Rodríguez-Aguilera JC, Navas P, Cogolludo Á, López-Montero I, Martínez-Del-Pozo Á, Egea J, López MG, Elrod JW, Ruíz-Cabello J, Bogdanova A, Enríquez JA, Martínez-Ruiz A. Na⁺ controls hypoxia signaling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature*. 2020;586(7828):287-291. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2551-y>
27. Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial stiffness: focus on vascular calcification and its relationship to bone mineralization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(5):1078-1093. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313131>
28. Wang J, Zhou H. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(10):1866-1879. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.03.004>
29. Franklin BS, Mangan MS, Latz E. Crystal formation in inflammation. *Annual Review of Immunology*. 2016;34:173-202. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055539>
30. Healy A, Berus JM, Christensen JL, Li S, Manzunga S, Dong W. Statins dysregulate macrophage Rac1 leading to increased atherosclerotic plaque calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(3):714-732. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313832>
31. Palmieri EM, Gonzalez-Cotto M, Bazeler VA, Davis LK, Ghesquière B, Mayo N. Nitric oxide orchestrates metabolic rearrangement in M1 macrophages by targeting aconitase 2 and pyruvate dehydrogenase. *Nature Communications*. 2020;11(1):698. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14433-7>
32. Chinopoulos S, Adam-Verseay W. Mitochondrial Ca²⁺ sequestration and reprecipitation. *FEBS Journal*. 2010;277(18):3637-3651. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07755.x>
33. Malyala S, Zhang Y, Strubbe JO, Bazil JN. Calcium phosphate precipitation inhibits mitochondrial energy metabolism. *PLoS Computational Biology*. 2019;15(1):e1006719. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006719>
34. Yu T, Sheu SS, Robotam JL, Yun Yu. Mitochondrial division mediates high glucose-induced cell death by increased production of reactive oxygen species. *Cardiovascular*. 2008;79(2):341-351. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn104>
35. Singh S, Mabalirajan W. Mitochondrial calcium controls multiple cellular functions. *Mitochondria*. 2021;57:108-118. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.12.011>
36. Morciano G, Patergnani S, Bonora M, Pedriali G, Tarocco A, Bouhamida E, Marchi S, Ancora G, Anania G, Wieckowski MR, Giorgi C, Pinton P. Mitophagy in Cardiovascular Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):892. <https://doi.org/10.3390/jcm9030892>
37. Tahrir FG, Langford D, Amini S, Mohseni Akhoyee T, Khalili K. Mitochondrial quality control in cardiac cells: Mechanisms and role in cardiac cell injury and disease. *Jay Kell. Physiology*. 2019;234:8122-8133. <https://doi.org/10.1002/jcp.27597>
38. Geto Z, Molla MD, Challa F, Strahay U, Getahun T. Mitochondrial dynamic dysfunction as a major trigger for inflammation-associated chronic noncommunicable diseases. *Journal of Inflammation*. 2020;13:97-107. <https://doi.org/10.2147/JIR.S232009>
39. Katajisto P, Dola J, Chaffer KL, Pentimikko N, Marjanovich N, Iqbal S, Zonku R, Chen W, Weinberg RA, Sabatini DM. Stem cells. Stemness requires an asymmetric distribution of old mitochondria between daughter cells. *Science*. 2015;348(6232):340-343. <https://doi.org/10.1126/science.1260384>
40. Ma H, Folmes CD, Wu J, Morey R, Mora-Castilla S, Ocampo A, Ma L, Poulton J, Wang X, Ahmed R, Kang E, Lee Y, Hayama T, Li Y, Van Dyken C, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Koski A, Mitalipov N, Amato P, Wolf DP, Huang T, Terzic A, Laurent LC, Izpisua Belmonte JC, Mitalipov S. Metabolic rescue in pluripotent cells from patients with mtDNA disease. *Nature*. 2015;524(7564):234-238. <https://doi.org/10.1038/nature14546>
41. Groothert MOY, Roth L, Schrivers DM, De Meyer Grey, Martinet W. Defective autophagy in atherosclerosis: die or grow old? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:7687083. <https://doi.org/10.1155/2018/7687083>
42. Yu S, Zhang L, Liu C, Yang J, Zhang J, Huang L. PACS2 is required for ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis by regulating mitochondrial-associated ER membrane formation and increasing mitochondrial Ca²⁺ levels. *Experimental Cell Research*. 2019;379(2):191-202. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.04.002>
43. Phadwal K, Feng D, Zhu D, McRae WE. Autophagy as a new therapeutic target in vascular calcification. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020;206:107430. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107430>
44. Jin HS, Suh HW, Kim SJ, Jo EK. Mitochondrial Control of Innate Immunity and Inflammation. *Immune Network*. 2017;(2):77-88. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.2.77>
45. Yakupova EI, Maleev GV, Krivtsov AV, Plotnikov EYu. Macrophage polarization during hypoxia and ischemia/reperfusion: understanding the role of energy metabolism. *Experimental Biology and Medicine*. 2022;247(11):958-971. <https://doi.org/10.1177/15353702211080130>
46. Yakupova EI, Maleev GV, Krivtsov AV, Plotnikov EYu. Macrophage polarization during hypoxia and ischemia/reperfusion: understanding the role of energy metabolism. *Experimental Biology and Medicine*. 2022;247(11):958-971. <https://doi.org/10.1177/15353702211080130>
47. Schaaf MB, Houbaert D, Meçe O, Agostinis P. Autophagy in endothelial cells and tumor angiogenesis. *Cell Death and Differentiation*. 2019;26(4):665-679. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0287>
48. Fadwal K, Feng D, Zhu D, McRae W. Autophagy as a new therapeutic target in vascular calcification. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020;206:107430. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107430>
49. Thompson B, Toler D. Arterial calcification and bone physiology: the role of the osteovascular axis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(9):529-543. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.36>
50. Collins MT, Marcucci G, Anders HJ, Beltrami G, Cauley JA, Ebeling PR, Kumar R, Linglart A, Sangiorgi L, Towler DA, Weston R, Whyte MP, Brandi ML, Clarke B, Thakker RV. Skeletal and extraskelatal disorders of biomineralization. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(8):473-489. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00682-7>
51. Han L, Zhang Wu, Zhang M, Guo L, Wang J, Zeng F, Xu D, Yin Z, Xu Wu, Wang D, Zhou H. Interleukin-1 β -induced aging promotes smooth muscle transition vascular cells into osteoblasts. *Kidney and blood pressure Research*. 2020;45(2):314-330. <https://doi.org/10.1159/000504298>
52. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Zhu Y, Han XQ, Liu NF. Restoration of mitochondrial biogenesis with metformin attenuates the β -HP-induced phenotypic transformation of VSMCs into an osteogenic phenotype through inhibition of PDK4/oxidative stress-mediated apoptosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;479:39-53. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.08.012>
53. Ranganathan A, Ovirodu S, Jang DH, Ekman DM. Prevention of mitochondrial dysfunction caused by cellular decompression from hyperbaric exposure. *Mitochondria*. 2020;52:8-19. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.02.002>

Поступила 22.09.2022

Received 22.09.2022

Принята к печати 27.12.2022

Accepted 27.12.2022

МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее

© А.М. АЛИЕВА¹, Е.В. РЕЗНИК¹, Н.В. ТЕПЛОВА¹, А.А. МЕЛИКУЛОВ², М.Ф. АХМЕДОВА²,
И.А. КОТИКОВА¹, И.Г. НИКИТИН¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клиника АКФА Medline, Ташкент, Узбекистан

Резюме

Во всем мире активно изучаются эпигенетические процессы, участвующие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, к числу которых относят и регуляторную роль микроРНК (miRNAs). Значимые изменения уровня экспрессии miRNAs при многих болезнях позволили рассматривать их в качестве перспективных биомаркеров. В данном обзоре мы рассмотрели основные исследования, продемонстрировавшие потенциальную роль miRNA-34a при сердечно-сосудистой патологии. Экспериментальные и клинические испытания выявили значимую роль miRNA-34a при сердечно-сосудистых заболеваниях. Было выявлено, что гиперэкспрессия miRNA-34a подавляет аутофагию и способствует сердечно-сосудистому апоптозу, воспалению, фиброзу, ремоделированию, старению и сердечной дисфункции. Показано, что ингибирование miRNA-34a усиливает аутофагию, уменьшает апоптоз, а также оказывает антиоксидантное и антифибротическое действие на сердечно-сосудистую систему. В приведенном обзоре систематически представлена регуляторная роль miRNA-34a при сердечно-сосудистой патологии и приведены доказательства положительного результата от использования. miRNA-34a в качестве потенциальной терапевтической мишени. Необходимы дальнейшие дополнительные доклинические и клинические испытания для выявления потенциальных преимуществ и побочных эффектов ингибиторов miRNA-34a при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, микроРНК-34а, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

Информация об авторах:

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

Резник Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

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

Меликулов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5164-9702>

Ахмедова М.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-6184-6742>

Котикова И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>

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

Автор, ответственный за переписку: Алиева А.М. — e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Как цитировать:

Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Меликулов А.А., Ахмедова М.Ф., Котикова И.А., Никитин И.Г.

МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):14–22.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801114>

MicroRNA-34a in cardiovascular disease: a glimpse into the future

© А.М. ALIEVA¹, Е.В. REZNIK¹, N.V. TEPLOVA¹, А.А. MELIKULOV², М.Ф. AKHMEDOVA², I.A. KOTIKOVA¹, I.G. NIKITIN¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²AKFA Medline Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Epigenetic processes involved in regulation of cardiovascular functions including regulatory role of microRNA (miRNAs) are being actively studied all over the world. Significant changes of miRNAs expression in many diseases have made it possible to consider them as perspective biomarkers. In this review, we discussed the main studies demonstrating potential role of miRNA-34a in cardiovascular diseases. Overexpression of miRNA-34a has been shown to suppress autophagy and promote cardiovascular apoptosis, inflammation, fibrosis, remodeling, aging and cardiac dysfunction. Inhibition of miRNA-34a enhances autophagy, reduces apoptosis and provides antioxidant and antifibrotic effects on cardiovascular system. This review presents regulatory role of miRNA-34a in cardiovascular diseases and provides evidence of benefits of miRNA-34a as a potential therapeutic target. Further additional preclinical and clinical trials are needed to identify potential benefits and side effects of miRNA-34a inhibitors in cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, biological markers, miRNA-34a, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure.

Information about the authors:Alieva A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>Reznik E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>Teplova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>Melikulov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5164-9702>Akhmedova M.F. — <https://orcid.org/0000-0002-6184-6742>Kotikova I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>Nikitin I.G. — <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>**Corresponding author:** Alieva A.M. — e-mail: amisha_alieva@mail.ru**To cite this article:**Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Melikulov AA, Akhmedova MF, Kotikova IA, Nikitin IG. MicroRNA-34a in cardiovascular diseases: a glimpse into the future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):14–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801114>

Введение

Во всем мире активно изучаются эпигенетические процессы, участвующие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы (ССС), к числу которых относят и регуляторную роль микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК, miRNAs) [1]. MiRNAs — относительно новый класс эндогенных, кодирующих одноцепочечных малых RNAs, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и различные процессы в живом организме, такие как пролиферация, дифференцировка клеток, воспаление, фиброз, апоптоз и другие [2]. Было показано, что отдельные miRNAs регулируют экспрессию ряда генов, и, наоборот, экспрессия отдельных генов может регулироваться несколькими miRNAs [2]. С момента их открытия, чуть более 20 лет назад, miRNAs были идентифицированы как ключевые регуляторы сложных биологических процессов, связанных с множественными сердечно-сосудистыми патологиями, включая гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), артериальную гипертензию (АГ) и аритмии [1–3]. Кроме того, с момента обнаружения того, что miRNAs присутствуют в циркуляции, они были исследованы как новые биомаркеры, особенно в контексте острого инфаркта миокарда (ОИМ) и СН [1, 3].

Значимые изменения уровня экспрессии miRNAs при многих болезнях позволили рассматривать их в качестве перспективных биомаркеров. Для них характерны 3 ключевых критерия так называемого идеального маркера: 1) достаточно высокая стабильность в биологических жидкостях; 2) устойчивость к влияниям извне, что позволяет эффективно выделять циркулирующие miRNAs из биологических жидкостей; 3) сопоставимость профилей miRNAs в норме у мужчин и женщин, а также у людей разных возрастных категорий. Основным недостатком miRNAs — высокая вариабельность уровня экспрессии, зависящая от многих факторов [4].

MiRNAs в крови присутствуют в чрезвычайно низких концентрациях, но достаточных для их обнаружения при помощи стандартной методики количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени [4–6].

На сегодняшний день miRNA-34a изучаются в роли диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований показали серьезную значимость miRNA-34a при ССЗ [7–9].

В данном обзоре мы рассмотрели основные исследования, продемонстрировавшие потенциальную роль miRNA-34a при ССЗ.

Материал и методы

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: микроРНК-34a, сердце, ССЗ, miRNA-34a, heart, cardiovascular diseases. Наш обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Результаты различных наблюдений показывают, что существует серьезный научный интерес к роли miRNA-34a при кардиоваскулярной патологии.

Роль miRNA-34a в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы

MiRNAs относятся к классу эндогенных, малых, кодирующих RNA длиной 18–25, в среднем — 18 нуклеотидов. MiRNAs связываются с 3'-нетранслированными областями (UTR) матричных РНК (mRNA), чтобы ингибировать их трансляцию или индуцировать их деградацию, тем самым подавляя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. MiRNAs регулируют транскрипцию порядка 60% генов, в том числе важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста и тканевого ремоделирования при ССЗ [7, 9].

Семейство miRNA-34 состоит из трех членов: miRNA-34a, miRNA-34b и miRNA-34c. Семейство miRNA-34 транскрибируется из двух различных наборов генов, расположенных в хромосомах I и II. Экспрессия miRNA-34a выше, чем экспрессия miRNA-34b/c в большинстве органов и тканей человека, за исключением легких. В настоящее время экспрессия miRNA-34a в основном регулируется эпигенетической модификацией, транскрипционной регуляцией и другими молекулярными механизмами. Примечательно, что miRNA-34a играет решающую роль в различ-

ных процессах, включая апоптоз, воспаление, аутофагию, старение и фиброз, которые в конечном итоге способствуют сердечной дисфункции, что говорит о терапевтическом потенциале и перспективе влияния на miRNA-34a при ССЗ [7, 9].

Уровни miRNA-34a увеличиваются с возрастом в мышцах, сердце и сосудах, способствуют патологическому ремоделированию и функциональным нарушениям. В сосудистой стенке miRNA-34a играет негативную роль при старении эндотелиальных клеток (EC) и гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), главным образом за счет прямой понижающей регуляции своей наиболее известной мишени — гена, связанного с долголетием, сиртуина 1 (SIRT1). Таким образом, miRNA-34a признан важным регулятором при ССЗ [7, 9].

F. Dong и соавт. обнаружили, что при ИМ сверхэкспрессия miRNA-34a способствует апоптозу путем ингибирования активности SIRT1 [10]. K. Iekushi и соавт. продемонстрировали, что инсулиноподобный фактор роста (IGF) ингибирует экспрессию предшественника miRNA-34a (pre-miRNA-34a) и тем самым уменьшает апоптоз кардиомиоцитов [11]. J. Baker и соавт. показали, что фосфатаза с двойной субстратной специфичностью (PTEN), отрицательный регулятор передачи сигналов фосфоинозитида-3-киназы (PI3K), была понижена, в то время как экспрессия miRNA-34a увеличена, а miRNA SIRT1 уменьшена в EC при окислительном стрессе [12]. Согласно данным M. He и соавт., M. Raddatz и соавт., гены *Notch1* (кодирует трансмембранный рецепторный белок, входящий в семейство Notch), *Smad4* (кодирует одноименный белок, который является транскрипционным фактором) и *FOXO3* (кодирует белок из семейства факторов транскрипции Forkhead) являются генами-мишенями miRNA-34a [13, 14].

Результаты исследования K. Wu и соавт. продемонстрировали, что при врожденных пороках сердца miRNA-34a индуцирует дедукцию эмбриональных эндокардиальных клеток (ECC) и ускорение клеточного апоптоза за счет подавления Notch1 [15]. N. Yu и соавт. указали на то, что фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), ускоряет ангиогенез клеток трофобластов через сигнальный путь Notch1/ETBR (эндотелиновый рецептор типа B) [16]. Выводы J. Pan и соавт. показали, что miRNA-34a значительно стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный ишемией, путем нацеливания на Notch1 [17]. S. Sakai и соавт. выявили, что антагонист ETBR усиливает апоптоз и восприимчивость к апоптотическому агенту в гладкомышечных клетках легочной артерии человека, способствуя дальнейшему ремоделированию сосудов при легочной гипертензии [18].

Результаты Y. Huang и соавт. свидетельствуют о том, что miRNA-34a играет критическую роль в прогрессировании фиброза сердечной ткани путем прямого нацеливания на Smad4. Это позволяет предположить, что данная miRNA-34a может быть новым маркером прогрессирования сердечного фиброза, кроме того, ее ингибирование может стать многообещающей стратегией при лечении этой патологии [19].

G. Dogu выявил, что ингибирование miRNA-34a улучшало сердечную функцию во время старения и после ИМ за счет снижения гибели клеток и фиброза путем нацеливания на фосфатазу 1 ядерной таргетированной субъединицы (PNUTS), которая является важным регулятором эндогенной регенерации сердца [20].

H. Zhang и соавт. показали, что miRNA-34a ускорила прогрессирование атеросклероза, регулируя экспрессию белка FOXO3. Как известно, FOXO3 играет решающую роль в сдерживании окислительного повреждения EC, индуцированных окисленными липопротеинами низкой плотности (oLDL), через сигнальный путь miRNA-34a/SIRT1/FOXO3 [21].

S. Natarajan и соавт. продемонстрировали, что FOXO3 ингибировал транскрипцию p53-зависимого модулятора апоптоза PUMA [22].

Было показано, что miRNA-34a подавляет аутофагию [7, 9]. Согласно данным H. Shao и соавт., miRNA-34a ингибирует аутофагию путем регулирования экспрессии фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [23]. T. Ni и соавт. выявили, что ингибирование miRNA-34a усилило аутофагию кардиомиоцитов и дополнительно улучшало сердечную функцию [24].

Фиброз — один из главных компонентов в прогрессировании большинства ССЗ, вызывающий структурные изменения миокарда и сосудистой стенки. Воспаление миокарда и окислительный стресс играют решающую роль в формировании фиброза и ремоделировании сердца. Было доказано, что miRNA-34a способствует сердечному фиброзу и старению [7, 9]. W. Bian и соавт. продемонстрировали важную роль miRNA-34a при апоптозе миокарда, гипертрофии миокарда, клеточном старении и нарушении метаболизма внеклеточного матрикса (ECM) [25]. C. Zhang и соавт. установили, что miRNA-34a может модулировать индуцированную трансформирующим фактором роста бета (TGF- β 1) пролиферацию сердечных фибробластов путем нацеливания на ядерный протоонкоген c-ski, кроме того, ингибитор miRNA-34a уменьшает эти изменения [26]. Так, B. Bernardo и соавт. показали, что miRNA-34a ослаблял ИМ-индуцированное ремоделирование желудочков и увеличение предсердий и улучшал сердечную функцию при участии Notch1 [27].

Таким образом, miRNA-34a играет жизненно важную роль в контроле клеточного апоптоза, аутофагии, воспаления, старения, фиброза и ремоделирования посредством сигнальных путей Smad4/TGF- β 1, FOXO3/PUMA, Notch1/ETBR, PTEN/PI3K/SIRT1 и FOXM1/NRF2/HO-1 [7, 9], (рис. 1).

Роль miRNA-34a при атеросклерозе и ишемической болезни сердца

Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся накоплением липидов в артериальных стенках и считается основной причиной ИБС. В последние годы активно изучается место miRNA-34a во многих процессах, связанных с атерогенезом, включая метаболизм липопротеинов, дисфункцию сосудистого эндотелия, активацию тромбоцитов и моноцитов, функционирование VSMC [7, 9, 28].

Ряд исследований показал, что макрофаги играют решающую роль в патогенезе атеросклероза, но молекулярные механизмы до сих пор остаются малоизученными [7]. Y. Xu и соавт. обнаружили, что miRNA-34a является ключевым регулятором оттока холестерина макрофагов и обратного транспорта холестерина путем модуляции аденозинтрифосфат-связывающего (АТФ) кассетного переносчика ABCA1 (ABCA1) и АТФ кассетного подсемейства G-члена

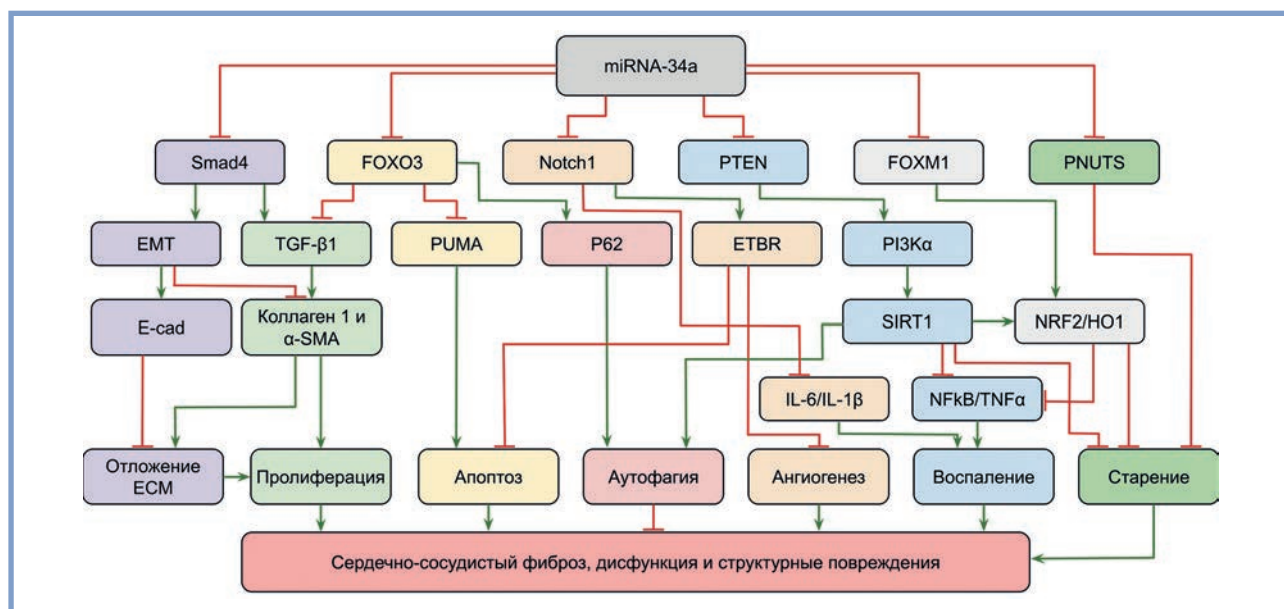


Рис. 1. Регуляторные роли и основные механизмы miR-34a при сердечно-сосудистой патологии.

MiR-34a — микроРНК-34a; SIRT1 — сиртуин 1; *Smad4* — ген, кодирующий одноименный белок, являющийся транскрипционным фактором; *FOXO3* — ген, кодирующий белок из семейства факторов транскрипции Forkhead; *Notch1* — ген, кодирующий трансмембранный рецепторный белок, входящий в семейство Notch; PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью; PNUMS — фосфатаза 1 ядерной таргетированной субъединицы; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета; PUMA — проапоптотический протеин из семейства Bcl-2; ETBR — эндотелиновый рецептор типа B; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; NRF2 — фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором; HO-1 — гемоксигеназа-1; E-cad — E-кадгерин; p62 — белок, также называемый секвестосомой 1; α-SMA — гладкомышечный актин альфа; IL — интерлейкин; ECM — внеклеточный матрикс; EMT — эпителиально-мезенхимальный переход; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

Fig. 1. Regulatory roles and basic mechanisms of miR-34a in cardiovascular diseases.

MiR-34a — miRNA-34a; SIRT1 — sirtuin 1; *Smad4* — gene encoding the protein of the same name, which is a transcription factor; *FOXO3* — gene encoding a protein from the Forkhead family of transcription factors; *Notch1* — a gene encoding a transmembrane receptor protein belonging to the Notch family; PTEN — phosphatase with dual substrate specificity; PNUMS — nuclear targeting subunit phosphatase 1; TGF-β1 — transforming growth factor beta; PUMA — pro-apoptotic protein from the Bcl-2 family; ETBR — endothelin receptor type B; PI3K — phosphoinositide-3-kinase; NRF2 — factor-2 associated with erythroid nuclear factor; HO-1 — heme oxygenase-1; E-cad — E-cadherin; p62 — protein also called sequestosome 1; α-SMA — smooth muscle actin alpha; IL — interleukin; ECM — extracellular matrix; EMT — epithelial-mesenchymal transition; TNF-α — tumor necrosis factor alpha.

1 (ABCG1). Также исследователи выявили, что miR-34a регулирует поляризацию макрофагов M1 и M2 посредством X-рецептора печени α (LXR α). Вместе с тем глобальная потеря miR-34a снижала всасывание холестерина в кишечнике путем ингибирования фермента суперсемейства цитохромов P450 холестерол-7α-гидроксилазы (CYP7A1) и 12α-гидроксилазы стерола (CYP8B1). Ингибирование miR-34a способствовало регрессии атеросклероза и обращало вспять метаболические нарушения, вызванные диетой с высоким содержанием жиров (HFD). Исследование показало центральную роль miR-34a в регулировании оттока холестерина макрофагов, воспалении и атеросклерозе. Кроме того, полученные данные предполагают, что miR-34a является перспективной мишенью для лечения кардиометаболических заболеваний [29], (рис. 2).

Было показано, что несколько miRNAs участвуют в эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе [6]. Тем не менее основные механизмы miR-34a в апоптозе ЕС, ассоциированных с атеросклерозом, остаются малоизученными.

В качестве модели атеросклероза *in vivo* G. Su и соавт. использовали мышей с дефицитом аполипопротеина E (ApoE^{-/-}), находящихся на HFD. В качестве модели атеросклероза *in vitro* применяли обработанные окисленным липопротеином низкой плотности (ox-LDL) ЕС аорты человека (HAEC). Pecam-1+ (гликопротеин, мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, относит-

ся к классу молекул клеточной адгезии) выделяли из дуги аорты с помощью проточной цитометрии. Выявлено, что miR-34a повышалась у HFD-индуцированных мышей ApoE^{-/-} и в HAEC, получавших ox-LDL. Ингибитор miR-34a уменьшал атеросклеротические поражения и апоптоз Pecam-1+ у мышей ApoE^{-/-}. Кроме того, он значительно повышал жизнеспособность клеток, понижал останковку клеточного цикла и апоптоз в HAEC, обработанных ox-LDL. Регулятор апоптоза Bcl-2 был идентифицирован как мишень miR-34a, а miR-34a ингибировала экспрессию Bcl-2 посредством связывания с его 3'UTR. Избыточная экспрессия Bcl-2 резко обращала вспять опосредованное miR-34a ингибирование роста клеток и стимулирование апоптоза в HAEC, подвергшихся воздействию ox-LDL. Истощение miR-34a способствовало росту ЕС и блокировало апоптоз при атеросклерозе за счет усиления Bcl-2. Таким образом, получены весьма интересные данные о возможных новых терапевтических мишенях при лечении атеросклероза [30].

Т. Ито и соавт. показали, что сверхэкспрессия miR-34a индуцирует старение ЕС, а также подавляет их пролиферацию путем ингибирования прогрессирования клеточного цикла. Авторы также обнаружили, что SIRT1 является мишенью miR-34a. Сверхэкспрессия miR-34a ингибировала экспрессию белка SIRT1, а нокдаун miR-34a усиливал экспрессию SIRT1. MiR-34a частично запускал старение эндотелия посредством SIRT1, по-

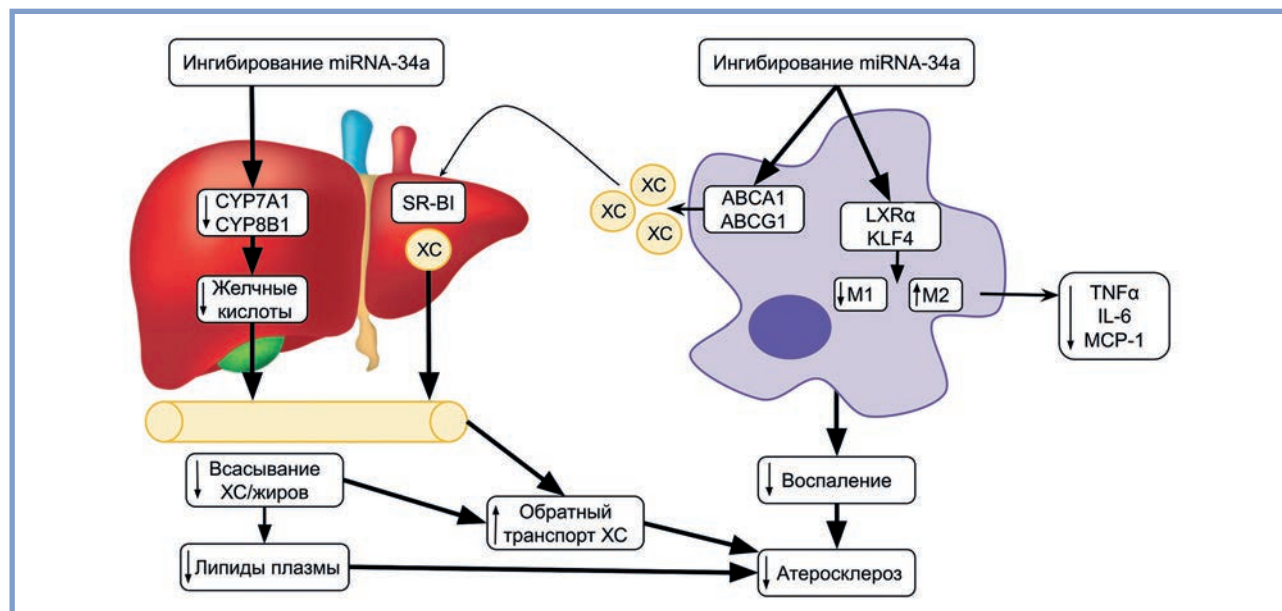


Рис. 2. Участие miRNA-34а в регуляции атерогенеза.

MiRNA-34a — микроРНК-34а; ABCA1 — аденозинтрифосфат-связывающий кассетный переносчик; ABCG1 — аденозинтрифосфат-связывающее кассетное подсемейство G-члена 1; LXR-α — X-рецептор печени α; CYP7A1 — фермент суперсемейства цитохромов P450 холестерол-7α-гидроксилазы; CYP8B1 — фермент 12α-гидроксилазы стерола; IL-6 — интерлейкин 6; ХС — холестерин; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; SR-BI — рецептор-мусорщик класса В-типа 1; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; KLF4 — обогащенный кишечником Krüppel-подобный фактор; M — макрофаги.

Fig. 2. Participation of miRNA-34a in regulation of atherogenesis.

MiRNA-34a — miRNA-34a; ABCA1 — adenosine triphosphate-binding cassette transporter; ABCG1 — adenosine triphosphate-binding cassette subfamily G-member 1; LXR α — Liver X receptor α; CYP7A1 — cytochrome P450 superfamily enzyme cholesterol-7α-hydroxylase; CYP8B1 — sterol 12α-hydroxylase enzyme; IL-6 — interleukin 6; cholesterol; cholesterol; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; SR-BI — class B type 1 scavenger receptor; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1; KLF4 — gut-enriched Krüppel-like factor; M — macrophages.

сколько форсированная экспрессия SIRT1 блокировала способность miRNA-34a индуцировать старение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что miRNA-34a способствует старению эндотелия за счет подавления SIRT1 [31].

У. Хи и соавт. выявили, что путь miRNA-34a/ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа (HNF4α) может играть решающую роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и регулировать метаболизм липопротеинов плазмы. Кроме того, показано, что miRNA-34a снижает развитие атеросклероза при ApoE-/- мышей посредством ингибирования экспрессии HNF4α [29].

Как известно, при формировании хронической почечной недостаточности (ХПН) уремические токсины, в том числе индоксилсульфат (IS), являются основными факторами риска развития атеросклероза. Х. Ли и соавт. продемонстрировали, что IS может ингибировать пролиферацию, миграцию и способствовать апоптозу клеток эндотелия пупочной вены человека (HUVEC) и VSMC посредством сигнала Notch1 и белков, родственных miRNA-34a, путем повышающей регуляции miRNA-34a. Эти результаты могут дать новое представление об основном механизме атеросклероза при ХПН [32].

Н. Нан и соавт. определяли уровни miRNAs-34a, -21, -23a, -30a и -106b у 32 пациентов с ИБС и 20 здоровых людей (группа контроля). MiRNA-34a, -21 и -23a были значительно повышены у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми (все $p < 0,01$). Таким образом, данные miRNAs могут служить биомаркерами развития и прогрессирования ИБС [33].

А. Gatsiou и соавт. показали, что высокий уровень miRNA-34a был независимо обусловлен наличием ИБС (ОШ (отношение шансов) (95% ДИ (доверительный интервал) 3,87 (1,56—9,56); $p = 0,003$). Повышенные уровни miRNA-34a обратно связаны с экспрессией SIRT1 и мембранным белком, лигандом для рецептора Notch1 (Jag1), Notch1, бета-катенином (CTNNB1) и циклическим АМР-зависимым фактором транскрипции (ATF-1). Лейкоцит-специфическое удаление miRNA-34a a/b/c уменьшало развитие атеросклеротических бляшек и увеличивало экспрессию Sirt1 и Jag1 в мышинной модели атеросклероза [34].

Н. Ли и соавт. определяли уровень miRNA-34a у пациентов с ИБС (203 пациентов и 100 здоровых человек контрольной группы). Уровень miRNA-34a был повышен у больных ИБС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и продемонстрировал диагностическую ценность (AUC (площадь под кривой): 0,899, 95% ДИ 0,865—0,934). Кроме того, у лиц, страдающих ИБС, уровень miRNA-34a положительно коррелировал с концентрацией триглицеридов ($p < 0,001$), общего холестерина ($p = 0,022$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛНП) ($p = 0,004$). Экспрессия miRNA-34a была положительно связана с С-реактивным белком (CRP) ($p < 0,001$), TNF-α ($p = 0,005$), интерлейкином (IL)-1β ($p = 0,020$), IL-17A ($p < 0,001$), молекулой адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) ($p < 0,001$) и молекулой межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) ($p = 0,010$) у больных ИБС. Авторы пришли к выводу, что miRNA-34a может служить диагностическим маркером при ИБС [35].

Согласно данным J. Ли и соавт., экспрессия miRNA-34a увеличилась у крыс с ИМ, что привело к апоптозу миокар-

да, фиброзу и сердечной дисфункции через канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Это говорит в пользу того, что miRNA-34a может стать потенциальной терапевтической мишенью при ИМ [36].

Исследование Н. Lakhani и соавт. посвящено изучению уровней miRNA-34a в первые сутки после развития ИМ у 43 лиц. Больные были разделены на три группы: пациенты с ИМ и нормальной ФВ ЛЖ ($n=13$), с ИМ с низкой ФВ ($n=16$) и здоровые добровольцы ($n=14$). Циркулирующие уровни miRNA-34a, miRNA-208b и miRNA-126 положительно коррелировали между собой и показали повышенные уровни в группе у пациентов с ИМ, особенно в группе низкой ФВ ЛЖ. Данные результаты подтверждают возможность применения этих биомаркеров в качестве диагностических инструментов у исследуемой категории больных [37].

MiRNA-34a и сердечная недостаточность

Показано увеличение микроРНК-34a при СН [7, 9, 38].

S. Matsumoto и соавт. провели работу по идентификации циркулирующих miRNAs, которые могут служить надежными предикторами развития ишемической СН у пациентов после ОИМ. Среди 377 исследованных miRNAs уровень только трех из них (miRNA-192, miRNA-194 и miRNA-34a) в сыворотке крови достоверно повышался у больных ОИМ с последующим развитием ишемической СН. Кроме того, уровни экспрессии miRNA-194 и miRNA-34a достоверно коррелировали с конечно-диастолическим размером левого желудочка (КДР ЛЖ) через 1 год после ОИМ. Таким образом, авторы предполагают, что уровни этих трех циркулирующих miRNAs имеют ценность для прогнозирования риска развития ишемической СН после ОИМ [39].

Результаты работы J. Hu и соавт. показали, что miRNA-34a является важным биомаркером для прогнозирования ремоделирования ЛЖ после ОИМ. Повышенные уровни miRNA-34a нарушают механизмы сокращения и возбуждения миокарда, что в дальнейшем приводит к сердечной дисфункции посредством нацеливания на соединительный белок 2 (юнктофилин 2, Jph2). Антагонист miRNA-34a значительно уменьшал выраженность СН [40].

P. Lv и соавт. изучали miRNAs у 359 пациентов, перенесших ИМ. Было выявлено, что повышенные уровни miRNAs были тесно связаны с риском смертности или СН в течение 6 мес (miRNA-208b: ОШ=17,91, 95% ДИ 2,07–98,81, $p=0,003$; miRNA-34a: ОШ=4,18, 95% ДИ 1,36–12,83, $p=0,012$; комбинация двух данных miRNAs: ОШ=18,73, 95% ДИ 1,96–101,23, $p=0,000$). Эти результаты показали, что циркулирующие miRNA-208b и miRNA-34a возможно позиционировать как прогностические биологические маркеры у больных, которые перенесли ИМ [41].

MiRNA-34a и ишемическое реперфузионное повреждение

Индукцированная ишемией/реперфузией (И/Р) гибель кардиомиоцитов является основным барьером, ограничивающим восстановление функции сердца у больных ОИМ. Активные формы кислорода, генерируемые митохондриями, приводят к гибели кардиомиоцитов при И/Р-повреждении (IRI) сердца [7].

Было продемонстрировано, что сверхэкспрессия miRNA-34a усугубляет IRI миокарда за счет увеличения апоптоза клеток и размера инфаркта, снижения функции ЛЖ, в то время как подавление miRNA-34a уменьшает IRI миокарда [42].

Q. Li и соавт. наблюдали, что уровень miRNA-34a был значительно повышен у крыс с IRI по сравнению с грызунами контрольной группы. Инъекция аденовируса, ингибирующего miRNA-34a, в переднюю стенку ЛЖ улучшала функцию сердца и уменьшала повреждение миокарда. Кардиомиоциты H9c2, подвергнутые реоксигенации (H/R), демонстрировали очевидное увеличение экспрессии miRNA-34a. Кроме того, ингибитор miRNA-34a облегчал H/R-индуцированное повреждение митохондрий. Регулятор апоптоза Bcl-2 был идентифицирован как целевой ген miRNA-34a. Нокдаун Bcl-2 нивелировал кардиопротективный эффект ингибитора miRNA-34a в клетках H9c2. Таким образом, данное исследование демонстрирует, что ингибирование miRNA-34a обладает терапевтическим потенциалом при лечении IRI [43].

Было продемонстрировано, что метформин оказывает благотворное воздействие при IRI. Цель работы W. Li и соавт. состояла в том, чтобы определить механизмы, с помощью которых метформин уменьшает апоптоз миокарда при IRI. В модели IRI *in vivo* у крыс метформин уменьшал площадь повреждения миокарда и подавлял индукцию каспазы-3 (CASP3), одного из ферментов, принимающих участие в развитии апоптоза. Также метформин снижал экспрессию miRNA-34a, которая активируется при IRI, что, в свою очередь, приводило к соответствующим изменениям экспрессии регулятора апоптоза Bcl-2. Как было выявлено, Bcl-2 является прямой мишенью miRNA-34a как *in vitro*, так и *in vivo*. Для дальнейшего изучения роли miRNA-34a клетки H9C2 трансфицировали миметиком и ингибитором miRNA-34a. Сверхэкспрессия miRNA-34a увеличивала апоптоз в клетках H9C2. Метформин снижал активность деацетиляции SIRT1, что приводило к снижению уровней miRNA-34a. Таким образом, метформин может быть полезен при лечении IRI миокарда [44].

Роль miRNA-34a при кардиомиопатиях

В настоящее время существует небольшое количество работ, посвященных изучению роли miRNA-34a при кардиомиопатиях (КМП). Было показано, что miRNA-34a является отрицательным регулятором при гипертрофической КМП, усугубляя воспаление клеток миокарда через сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета TGF- β /канонический путь Smad [45]. Согласно данным S. Costantino и соавт., miRNA-34a чрезмерно экспрессировалась при диабетической КМП и способствовала апоптозу при данной патологии [46]. L. Gao и соавт. показали, что miRNA-34a усиливала глюкозо-индуцированное воспаление, окислительный стресс и гибель клеток, нацеливаясь на SIRT1 в клетках H9C2 [47]. T. Ni и соавт. продемонстрировали, что трансфекция ингибитором miRNA-34a значительно снижала клеточный апоптоз при диабетической КМП; лечение дигидромирицетином уменьшало экспрессию miRNA-34a и сердечную дисфункцию, восстанавливало аутофагию при рассматриваемом заболевании [48]. V. Vergara и соавт. в своем исследовании установили повышение miRNA-34a в сердцах мышей с диабетической КМП, кро-

ме того, авторы выявили, что винкулин является мишенью miRNA-34a. Было показано, что ингибирование miRNA-34a не оказывает существенного влияния на диастолическую функцию ЛЖ и размер предсердий, но умеренно воздействует на уменьшение фиброза сердца и экспрессии мозгового натрийуретического пептида (BNP) [49].

Роль miRNA-34a при фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся аритмией. Было показано, что miRNAs играют важную роль при ФП. Калиевый канал TASK-1 представляет собой предсердно-специфический ионный канал, активность которого повышается при ФП. Ингибирование тока TASK-1 удлиняет продолжительность предсердного потенциала действия до тех же уровней, что и у пациентов с синусовым ритмом. F. Wiedmann и соавт. установили, что miRNA-34a увеличивала экспрессию и ток TASK-1. КДР ЛЖ, конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), диаметр левого предсердия, предсердный коллаген альфа-1 типа I и экспрессия канала TASK-1 были связаны с повышенной экспрессией miRNA-25, -21, -34a, -23a, -124, -1 и -29b, а также со снижением экспрессии miRNA-9 и miRNA-485. Эти результаты свидетельствуют о важном патофизиологическом участии miRNAs в регуляции экспрессии калиевого канала TASK-1 в предсердиях у пациентов с ФП [50].

Недавно было продемонстрировано, что анкирин-В (Ank-B), адаптерный белок, связан с ФП. Работа Y. Zhu и соавт. была направлена на изучение того, играет ли miRNA-34a роль при ФП посредством регуляции экспрессии Ank-B. Обнаружено, что уровень экспрессии Ank-B был ниже в ткани предсердий у пациентов с ФП по сравнению с больными без ФП. Показано, что 3'-нетранслируемая область Ankyrin 2 (ген, кодирующий Ank-B) содержит сайты связывания miRNA-34a. Кроме того, уровни экспрессии Ank-B и натрий-кальциевого обменника 1 (партнер по связыванию Ank-B, важный для гомеостаза Ca²⁺), а также внутриклеточная передача сигналов Ca²⁺ были изменены после модуляции miRNA-34a. Таким образом, miRNA-34a может иметь большое значение в электрофизиологическом ремоделировании и развитии ФП посредством регуляции экспрессии Ank-B [51].

Исследование S. Xiao и соавт. было направлено на выявление потенциальных новых биомаркеров при персистирующей ФП. Авторы установили, что miRNA-34a, которая может нацеливаться на регулятор кальциневрина 1 (RCAN1) и кальциневриновую субъединицу В типа 1 (PPP3R1) через сигнальный путь кальцинейрин-ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT), играет весомую роль при ФП [52].

Заключение

Использование miRNAs в медицине в качестве диагностических и прогностических биологических маркеров является предметом активного изучения, но пока далеко от практической реализации. Все еще не созданы диагностические панели, основанные на оценке уровней miRNAs, которые были бы более чувствительны, специфичны и экономически выгодны, чем имеющиеся на данный момент биомаркеры. Применение miRNAs в качестве терапевтической мишени тоже пока не реализовано. В настоящее время широко проводятся испытания, посвященные аспектам внедрения антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков и ингибиторов различных miRNAs как лекарственных средства.

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали весомую значимость miRNA-34a при ССЗ. Было выявлено, что гиперэкспрессия miRNA-34a подавляет аутофагию и способствует апоптозу, воспалению, фиброзу, ремоделированию, старению и дисфункции сердца. Показано, что ингибирование miRNA-34a усиливает аутофагию, уменьшает апоптоз, оказывает антиоксидантное и антифиброзное действие на ССС. В приведенном обзоре систематически представлена регуляторная роль miRNA-34a при сердечно-сосудистой патологии и приведены доказательства пользы использования miRNA-34a в качестве потенциальной терапевтической мишени. Необходимы дальнейшие дополнительные доклинические и клинические испытания для выявления потенциальных преимуществ и побочных эффектов ингибиторов miRNA-34a при ССЗ.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К., Рахаев А.М., Эльмурзаева Д.А., Малкарова Д.С., Никитин И.Г. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022;1:60-70. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, Voronkova KV, Shnakhova LM, Valiev RK, Rakhaev AM, Elmurzaeva DA, Malkarova DS, Nikitin IG. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Terapiya*. 2022;1:60-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.60-70>
- Khan AA, Gupta V, Mahapatra NR. Key regulatory miRNAs in lipid homeostasis: Implications for cardiometabolic diseases and development of novel therapeutics. *Drug Discovery Today*. 2022;27(8):2170-2180. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.003>
- Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Засеева А.В., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Терещенко С.Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(1):66-71. Romakina VV, Zhirov IV, Nasonova SN, Zaseeva AV, Kochetov AG, Liang OV, Tereshchenko SN. MicroRNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. *Kardiologija*. 2018;58(1):66-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10083>
- Чулкова С.В., Рябчиков Д.А., Дудина И.А., Казаков А.М., Егорова А.В., Титов К.С., Хагажеева М.Н., Гладиллина И.А., Галаева З.М., Лепкова Н.В., Тупицын Н.Н. Перспективы использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18:51-57. Chulkova SV, Ryabchikov DA, Dudina IA, Kazakov AM, Egorova AV, Titov KS, Khagazheeva MN, Gladilina IA, Galaeva ZM, Lepkova NV, Tupitsyn NN. The prospects for the use of microRNA as diagnostic and prognostic melanoma biomarkers. *Rossiyskiy bioterapevicheskiy zhurnal*. 2019;18:51-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56>

5. Qiao E, Huang Z, Wang W. Exploring potential genes and pathways related to calcific aortic valve disease. *Gene*. 2022;808:145987. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145987>
6. Kalayinia S, Arjmand F, Maleki M, Malakootian M, Singh CP. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovascular Pathology*. 2021;50:107296. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107296>
7. Hua CC, Liu XM, Liang LR, Wang LF, Zhong JC. Targeting the microRNA-34a as a Novel Therapeutic Strategy for Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8:784044. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.784044>
8. Cartas-Espinel I, Telechea-Fernandez M, Manterola Delgado C, Avila Barrera A, Saavedra Cuevas N, Riffo-Campos AL. Novel molecular biomarkers of cancer therapy-induced cardiotoxicity in adult population: a scoping review. *ESC Heart Failure*. 2022;9(3):1651-1665. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13735>
9. Raucci A, Macri F, Castiglione S, Badi I, Vinci MC, Zuccolo E. MicroRNA-34a: the bad guy in age-related vascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(23):7355-7378. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03979-4>
10. Dong F, Dong S, Liang Y, Wang K, Qin Y, Zhao X. MiR-34a promotes myocardial infarction in rats by inhibiting the activity of SIRT1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(16):7059-7065. https://doi.org/10.26355/eurrev_201908_18750
11. Iekushi K, Seeger F, Assmus B, Zeiher AM, Dimmeler S. Regulation of cardiac microRNAs by bone marrow mononuclear cell therapy in myocardial infarction. *Circulation*. 2012;125(14):1765-1773. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079699>
12. Baker JR, Vuppusetty C, Colley T, Papaioannou AI, Fenwick P, Donnelly L, Ito K, Barnes PJ. Oxidative stress dependent microRNA-34a activation via PI3K α reduces the expression of sirtuin-1 and sirtuin-6 in epithelial cells. *Scientific Reports*. 2016;6:35871. <https://doi.org/10.1038/srep35871>
13. He M, Gao L, Zhang S, Tao L, Wang J, Yang J, Zhu M. Prognostic significance of miR-34a and its target proteins of FOXP1, p53, and BCL2 in gastric MALT lymphoma and DLBCL. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):431-441. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0313-3>
14. Raddatz MA, Vander Roest MJ, Merryman WD. Notch1 suppression by microRNA-34a: a new mechanism of calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Research*. 2020;116(5):871-873. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz280>
15. Wu KH, Xiao QR, Yang Y, Xu JL, Zhang F, Liu CM, Zhang ZM, Lu YQ, Huang NP. MicroRNA-34a modulates the Notch signaling pathway in mice with congenital heart disease and its role in heart development. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;114:300-308. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.11.015>
16. Yu N, Wu JL, Xiao J, Fan L, Chen SH, Li W. HIF-1 α regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR pathway in trophoblastic cells. *Cell Cycle*. 2019;18(24):3502-3512. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1689481>
17. Pan J, Zhou L, Lin C, Xue W, Chen P, Lin J. MicroRNA-34a Promotes Ischemia-Induced Cardiomyocytes Apoptosis through Targeting Notch1. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022:1388415. <https://doi.org/10.1155/2022/1388415>
18. Sakai S, Maruyama H, Kimura T, Tajiri K, Honda J, Homma S, Anonuma K, Miyauchi T. Antagonists to endothelin receptor type B promote apoptosis in human pulmonary arterial smooth muscle cells. *Life Sciences*. 2016;159:116-120. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.044>
19. Huang Y, Qi Y, Du JQ, Zhang DF. MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2014;18(12):1355-1365. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.961424>
20. Dorn G. miR-34a and the cardiomyopathy of senescence: SALT PNUTS, SALT PNUTS! *Cell Metabolism*. 2013;17(5):629-630. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.004>
21. Zhang H, Zhao Z, Pang X, Yang J, Yu H, Zhang Y, Zhou H, Zhao J. MiR-34a/sirtuin-1/foxo3a is involved in genistein protecting against ox-LDL-induced oxidative damage in HUVECs. *Toxicology Letters*. 2017;277:115-122. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.216>
22. Natarajan S, Stringham B, Mohr A, Wehrkamp C, Lu S, Phillippi M, Harrison-Findik D, Mott J. FoxO3 increases miR-34a to cause palmitate-induced cholangiocyte lipopoptosis. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(5):866-875. <https://doi.org/10.1194/jlr.M071357>
23. Shao H, Yang L, Wang L, Tang B, Wang J, Li Q. MicroRNA-34a protects myocardial cells against ischemia-reperfusion injury through inhibiting autophagy via regulating TNF α expression. *Biochemistry and Cell Biology*. 2018;96(3):349-354. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0158>
24. Ni T, Lin N, Lu W, Sun Z, Lin H, Chi J, Guo H. Dihydropyridinone Prevents Diabetic Cardiomyopathy via miR-34a Suppression by Activating Autophagy. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020;34(3):291-301. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06968-0>
25. Bian W, Tian F, Jiang L, Sun Y, Wu S, Gao B, Kang Z, Zhuo Z, Zhang X. Influence of miR-34a on myocardial apoptosis in rats with acute myocardial infarction through the ERK1/2 pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(7):3034-3041. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17585
26. Zhang C, Zhang Y, Zhu H, Hu J, Xie Z. MiR-34a/miR-93 target c-Ski to modulate the proliferation of rat cardiac fibroblasts and extracellular matrix deposition in vivo and in vitro. *Cellular Signalling*. 2018;46:145-153. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.03.005>
27. Bernardo B, Gao X, Winbanks C, Boey E, Tham Y, Kiriazis H, Gregorevic P, Obad S, Kauppinen S, Du X, Lin R, McMullen J. Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(43):17615-17620. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206432109>
28. Mahjoob G, Ahmadi Y, Fatima Rajani H, Khanbabaei N, Abolhasani S. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(5):e24380. <https://doi.org/10.1002/jcla.24380>
29. Xu Y, Xu Y, Zhu Y, Sun H, Juguilon C, Li F, Fan D, Yin L, Zhang Y. Macrophage miR-34a Is a Key Regulator of Cholesterol Efflux and Atherosclerosis. *Molecular Therapy*. 2020;28(1):202-216. <https://doi.org/10.1016/j.ymt.2019.09.008>
30. Su G, Sun G, Liu H, Shu L, Liang Z. Downregulation of miR-34a promotes endothelial cell growth and suppresses apoptosis in atherosclerosis by regulating Bcl-2. *Heart Vessels*. 2018;33(10):1185-1194. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1169-6>
31. Ito T, Yagi S, Yamakuchi M. MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;398(4):735-740. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.07.012>
32. Li X, Lu Z, Zhou F, Jin W, Yang Y, Chen S, Xie Z, Zhao Y. Indoxyl sulfate promotes the atherosclerosis through up-regulating the miR-34a expression in endothelial cells and vascular smooth muscle cells in vitro. *Vascular Pharmacology*. 2020;131:106763. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106763>
33. Han H, Qu G, Han C, Wang Y, Sun T, Li F, Wang J, Luo S. MiR-34a, miR-21 and miR-23a as potential biomarkers for coronary artery disease: a pilot microarray study and confirmation in a 32-patient cohort. *Experimental and Molecular Medicine*. 2015;47(2):e138. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.81>
34. Gatsiou A, Georgiopoulos G, Vlachogiannis N, Pfisterer L, Fischer A, Sachse M, Laina A, Bonini F, Delialis D, Tual-Chalot S, Zormpas E, Achangwa R, Jiang L, Kontogiannis C, Patras R, Hermeking H, Zeiher AM, Stamatelopoulou K, Dimmeler S. Additive contribution of microRNA-34a/b/c to human arterial ageing and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021;327:49-58. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.005>
35. Li H, Chen M, Feng Q, Lin Zhu, Bai Z, Wang B, Guo Z, Hou A, Li H. MicroRNA-34a in coronary heart disease: Correlation with disease risk, blood lipid, stenosis degree, inflammatory cytokines, and cell adhesion molecules. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(1):e24138. <https://doi.org/10.1002/jcla.24138>
36. Li J, Dai J, Han B, Wu G, Wang C. MiR-34a regulates cell apoptosis after myocardial infarction in rats through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *European Reviews for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(6):2555-2562. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17404
37. Lakhani H, Khanal T, Gabi A, Yousef G, Alam MB, Sharma D, Aljoudi H, Puri N, Thompson E, Shapiro JI, Sodhi K. Developing a panel of biomarkers and miRNA in patients with myocardial infarction for early intervention strategies of heart failure in West Virginian population. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205329>
38. Zhou R, Wang L, Zhao G, Chen D, Song X, Momtazi-Borojeni AA, Yuan H. Circulating exosomal microRNAs as emerging non-invasive clinical biomarkers in heart failure: Mega bio-roles of a nano bio-particle. *IUBMB Life*. 2020;72(12):2546-2562. <https://doi.org/10.1002/iub.2396>
39. Matsumoto S, Sakata Y, Suna S, Nakatani D, Usami M, Hara M, Kitamura T, Hamasaki T, Nanto S, Kawahara Y, Komuro I. Circulating p53-respon-

- sive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction. *Circulation Research*. 2013;113(3):322-326. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301209>
40. Hu J, Gao C, Wei C, Xue Y, Shao C, Hao Y, Gou LT, Zhou Y, Zhang J, Ren S, Chen J, Wang Y, Fu XD. RbFox2-miR-34a-Jph2 axis contributes to cardiac decompensation during heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(13):6172-6180. <https://doi.org/10.1073/pnas.1822176116>
 41. Lv P, Zhou M, He J, Meng W, Ma X, Dong S, Meng X, Zhao X, Wang X, He F. Circulating miR-208b and miR-34a are associated with left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4):5774-5788. <https://doi.org/10.3390/ijms15045774>
 42. Fu B, Lang J, Zhang D, Sun L, Chen W, Liu W, Liu K, Ma C, Jiang S, Li R, Tian H. Suppression of miR-34a Expression in the Myocardium Protects Against Ischemia-Reperfusion Injury Through SIRT1 Protective Pathway. *Stem Cells and Development*. 2017;26(17):1270-1282. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0062>
 43. Li Q, Ge Z, Xiang Y, Tian D, Tang Y, Zhang YC. Upregulation of microRNA-34a enhances myocardial ischemia-reperfusion injury via the mitochondrial apoptotic pathway. *Free Radical Research*. 2022;56(3-4):229-244. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1953004>
 44. Li W, Jin S, Hao J, Shi Y, Li W, Jiang L. Metformin attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis of cardiac cells by downregulation of p53/microRNA-34a via activation of SIRT1. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021;99(9):875-884. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0180>
 45. Sun Y, Ren J, Wu W. Effect of MiR-34a on hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy in rats via the TGF- β 1/Smads signaling pathway. *Minerva Medica*. 2021;112(3):405-406.
 46. Costantino S, Paneni F, Luscher T, Cosentino F. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *European Heart Journal*. 2016;37(6):572-576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv599>
 47. Gao L, Wang X, Guo S, Lili Xiao, Liang C, Wang Z, Li Y, Liu Y, Yao R, Liu Y, Zhang Y. LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to upregulate SIRT1 by sponging miR-34a in diabetic cardiomyopathy. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(4):4944-4958. <https://doi.org/10.1002/jcp.27296>
 48. Ni T, Lin N, Lu W, Sun Z, Lin H, Chi J, Guo H. Dihydromyricetin Prevents Diabetic Cardiomyopathy via miR-34a Suppression by Activating Autophagy. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020;34(3):291-301. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06968-0>
 49. Bernardo BC, Yildiz GS, Kiriazis H, Harmawan CA, Tai CMK, Ritchie RH, McMullen JR. In Vivo Inhibition of miR-34a Modestly Limits Cardiac Enlargement and Fibrosis in a Mouse Model with Established Type 1 Diabetes-Induced Cardiomyopathy, but Does Not Improve Diastolic Function. *Cells*. 2022;11(19):3117. <https://doi.org/10.3390/cells11193117>
 50. Wiedmann F, Kraft M, Kallenberger S, Buscher A, Paasche A, Blochberger PL, Seeger T, Javorszky N, Warnecke G, Arif R, Kremer J, Karck M, Frey N, Schmidt C. MicroRNAs Regulate TASK-1 and Are Linked to Myocardial Dilatation in Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e023472. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023472>
 51. Zhu Y, Feng Z, Cheng W, Xiao Y. MicroRNA-34a mediates atrial fibrillation through regulation of Ankyrin-B expression. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(6):8457-8465. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8873>
 52. Xiao S, Zhou Y, Liu A, Wu Q, Hu Y, Liu J, Zhu H, Yin T, Pan D. Uncovering potential novel biomarkers and immune infiltration characteristics in persistent atrial fibrillation using integrated bioinformatics analysis. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2021;18(4):4696-4712. <https://doi.org/10.3934/mbe.2021238>

Поступила 07.11.2022

Received 07.11.2022

Принята к печати 29.11.2022

Accepted 29.11.2022

Патогенетическое обоснование применения простаноидов и место ингаляционного илопроста в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией

© А.А. ТКАЧЕВА, З.С. ВАЛИЕВА, Т.В. МАРТЫНЮК

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

Резюме

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. К настоящему моменту препараты группы простаноидов во всех их формах доказали эффективность при терапии ЛАГ, однако их применение существенно ограничено в связи с особенностями доставки действующих молекул и развивающимися побочными эффектами, которые обусловлены уникальными характеристиками биохимических реакций. В данном обзоре освещаются возможности и ограничения использования препаратов исследуемой группы, в частности ингаляционного илопроста — единственного препарата класса, одобренного для лечения пациентов с ЛАГ в России, а также перспективы дальнейшего применения простаноидов и преодоления существующих ограничений.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, простаноиды, илопрост, правожелудочковая сердечная недостаточность.

Информация об авторах:

Ткачева А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5720-0279>

Валиева З.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Мартынюк Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Автор, ответственный за переписку: Ткачева А.А. — e-mail: lina.levchencko00@gmail.com

Как цитировать:

Ткачева А.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Патогенетическое обоснование применения простаноидов и место ингаляционного илопроста в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):23–30. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801123>

Pathogenetic rationale for prostanoids and role of inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension

© А.А. ТКАЧЕВА, З.С. ВАЛИЕВА, Т.В. МАРТЫНЮК

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Pulmonary hypertension is a severe cardiovascular disease followed by extremely poor prognosis without treatment. To date, prostanoids in all their forms are effective for pulmonary hypertension, but their use is significantly limited due to peculiarities of delivery of active molecules and side effects caused by unique characteristics of biochemical reactions. This review highlights the possibilities and limitations of these drugs, in particular inhaled iloprost. It is the only drug approved for pulmonary hypertension in our country. We also discuss the prospects for further use of prostanoids and overcoming existing limitations.

Keywords: pulmonary hypertension, prostanoids, iloprost, right ventricular heart failure.

Information about the authors:

Tkacheva A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5720-0279>

Valieva Z.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Martynyuk T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Corresponding author: Tkacheva A.A. — e-mail: lina.levchencko00@gmail.com

To cite this article:

Tkacheva AA, Valieva ZS, Martynyuk TV. Pathogenetic rationale for prostanoids and role of inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):23–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801123>

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся гемодинамической картиной повышения легочного сосудистого сопротивления, давления в легочной артерии (ЛА) вследствие сужения сосудов малого круга кровообращения (МКК), их ремоделирования за счет пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, приводящее к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. ЛАГ — это прекапиллярная форма легочной гипертензии, которая развивается при отсутствии патологии левых камер сердца, заболеваний легких, хронической тромбоэмболии в систему ЛА, других редких заболеваний, приводящих к повышению давления ЛА [1]. По данным последних регистров экономически развитых стран, заболеваемость ЛАГ составляет 6 случаев/млн взрослых, распространенность — 48–55 случаев/млн. Ранее считалось, что пациентами с ЛАГ преимущественно являются молодые женщины. Однако одни из последних данных из США и Европы свидетельствуют, что ЛАГ часто диагностируется у пожилых больных (т.е. у лиц в возрасте ≥ 65 лет, которые имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, что приводит к более равномерному распределению между полами) [3]. Несмотря на то что ЛАГ встречается редко, ее течение фатально, средняя выживаемость без терапии составляет менее 2 лет [4]. В связи с чем в настоящее время остается актуальным вопрос об изучении, разработке и активном применении ЛАГ-специфической терапии, способной улучшить клинические исходы.

Терапия легочной артериальной гипертензии

Целями терапии ЛАГ является воздействие на 3 сигнальных пути, участвующих в реализации патофизиологического механизма этого заболевания: простаглицлиновый, эндотелиновый и путь оксида азота. Простаглицлиновый, эндотелиновый и путь оксида азота. Простаглицлин, его аналоги (простаноиды) и агонист IP -рецептора (Prostaglandin I_2 receptor) — селексипаг — направлены на путь простаглицлина; антагонисты рецепторов эндотелина ($AP\text{Э}$) нацелены на путь эндотелина; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) и растворимые стимуляторы гуанилатциклазы (рГЦ) — ориентированы на путь оксида азота. В связи с вовлечением всех 3 путей в прогрессирование заболевания, эффективное воздействие на более чем 1 путь методом комбинирования препаратов может улучшить успех лечения ЛАГ [4]. Однако особый научный интерес представляет класс простаноидов, т.к. внедрение терапии простаглицлином в начале 1990-х годов привело к увеличению выживаемости пациентов с ЛАГ примерно до 5–7 лет по сравнению с исторической медианой 2,8 года, что произвело революцию в лечении ЛАГ [4]. В последние годы применение простаглицлина в клинической практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов — простаноидов с различными фармакокинетическими особенностями, но качественно сходными фармакодинамическими свойствами [1]. В связи с чем в настоящее время остаются актуальными вопросы изучения эффектов препаратов группы простаноидов, разработки новых методик доставки действующего вещества, а также обучения пациентов приема данной группы препаратов для повышения комплаентности к лечению.

Биохимические аспекты патогенеза легочной артериальной гипертензии

ЛАГ — прогрессирующее заболевание сосудов МКК, характеризующееся сужением их просвета за счет ремоделирования легочного сосудистого русла — развития структурных изменений артерий и артериол МКК, которые проявляются гиперплазией интимы, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, утолщением адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях — фиброзными изменениями [2, 5]. Современными диагностическими критериями прекапиллярной ЛАГ являются повышение среднего давления в ЛА >20 мм рт.ст., давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление >2 ед. Вуда по данным катетеризации правых отделов сердца [3].

В патогенезе ЛАГ первостепенную роль играет развитие дисбаланса между ключевыми медиаторами в виде уменьшения влияния вазодилаторов (включая простаглицлин) и преобладания действия вазоконстрикторов (рис. 1), поэтому современные методы лечения основаны на фармакологическом воздействии на вышеуказанные мишени патогенеза [4]. Первый — эндотелиновый путь: эффекты эндотелина ЭТ-1 (вазоконстриктора) опосредуются через рецепторы ЭТ-А и ЭТ-В, связывание с которыми активирует фосфолипазу С, что мобилизует потоки кальция гладкомышечных клеток и приводит к сужению сосудов, прогрессированию ремоделирования сосудистой стенки. Таким образом, применение АРЭ способно заблокировать данный путь. Вторым механизмом регуляции тонуса сосудистой стенки реализован через путь оксида азота (NO) — вазодилатора, который способствует выработке внутриклеточного циклического цГМФ, что приводит к ингибированию входа кальция, развитию вазодилатации, антифиброзному, противовоспалительному и антипролиферативному действию. ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ активируют этот путь. Третий путь реализован воздействием простаглицлина на рецепторы стенки ЛА — IP , $EP3$ (Prostaglandin E receptor) и TP (Thromboxane receptor), регулирующие тонус сосудов (рис. 2). Однако примечательно, что эффект, возникающий при связывании сигнальной молекулы, зависит от типа рецептора. Так, связывание простаглицлина с рецептором IP индуцирует активность аденилатциклазы, выработку цАМФ, что приводит к активации протеинкиназы А и обменного белка — Ерас. В гладкомышечных клетках сосудов МКК это ведет к секвестрации ионов кальция в саркоплазматический ретикулум, что соответствует вазодилатации, уменьшению ремоделирования и тромбообразования, а также к противовоспалительному эффекту [4]. Однако связывание медиатора с TP активирует фосфолипазу С, опосредуя мобилизацию ионов кальция и, напротив, вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, взаимодействие простаглицлина с рецептором $EP3$ приводит к снижению уровня цАМФ, что блокирует развитие ее биологических эффектов [2]. Таким образом, для лечения ЛАГ важно решение вопроса о повышении селективности препаратов класса простаноидов относительно IP -рецепторов с целью достижения необходимых эффектов. Помимо влияния простаглицлина на рецепторы клеточной поверхности (IP , $EP3$ и TP), медиатор способен воздействовать на цитозольные рецепторы ($PPAR$), активирующие пролиферацию пероксисом, что способно также при-

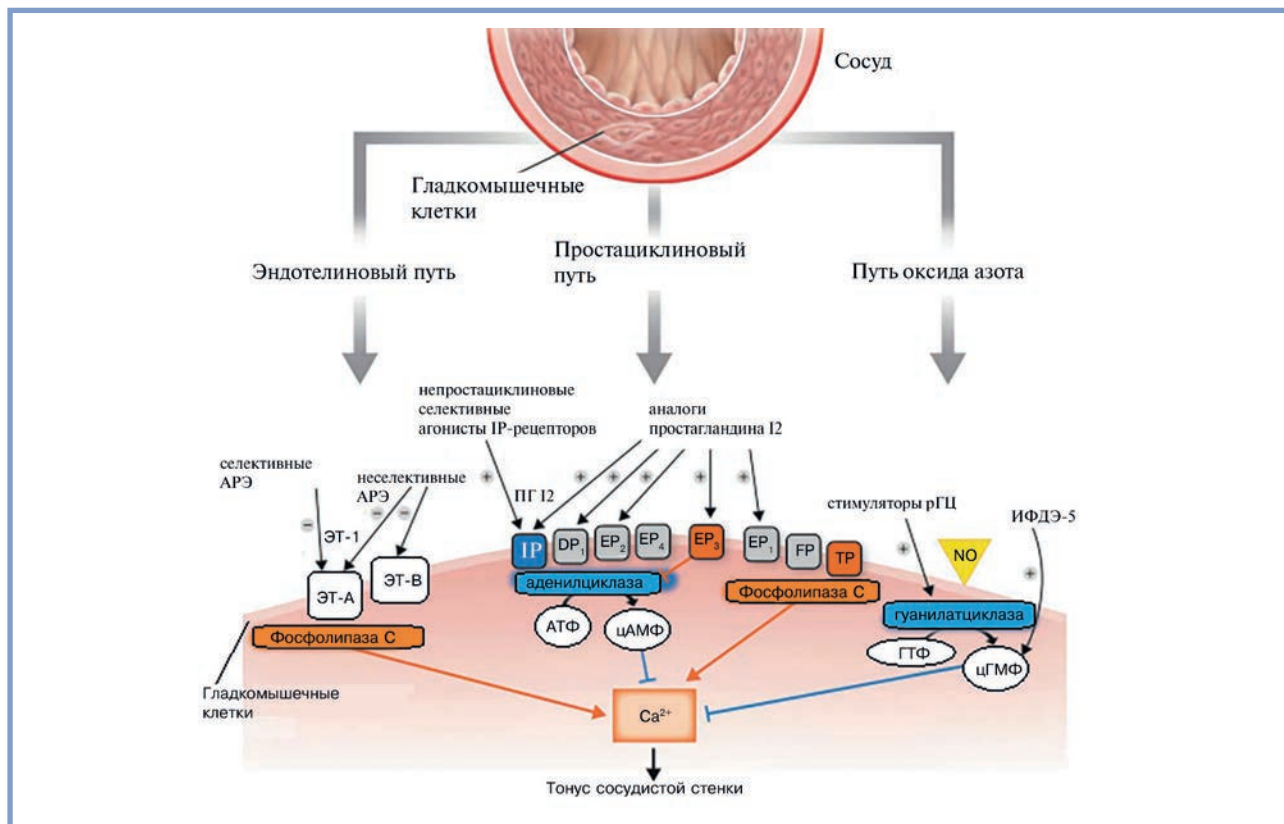


Рис. 1. Биохимические аспекты патогенеза легочной гипертензии.

АРЭ — антагонисты рецептора эндотелина; ЭТ-1 — эндотелин 1; ЭТ-А — рецептор эндотелина 1 типа А; ЭТ-В — рецептор эндотелина типа В; ПГ I2 — простагландин I2; рГЦ — растворимая гуанилатциклаза; ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа.

Fig. 1. Biochemical aspects of pathogenesis of pulmonary hypertension.

ERA — endothelin receptor antagonists; ET-1 - endothelin - 1; ET-A — endothelin - 1 receptor type A; ET-B — endothelin - 1 receptor type B; PG12 — prostaglandin I2; sGC — soluble guanylate cyclases; PDE5i — phosphodiesterase 5 inhibitors.

водить к вазодилатации, антипролиферативному, противовоспалительному, антитромботическому эффектам [4].

Простациклин как кардиопротективный медиатор

Простациклин — один из медиаторов семейства эйкозаноидов, в которое также входят простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками [1]. Простациклин был открыт в 1976 г. британскими фармакологами Сальвадором Монкада и Джоном Вейном. Первоначально названный простагландином X, простациклин был идентифицирован как липидный медиатор, образованный микросомами, полученными из аорты кролика или свиньи, который ингибировал агрегацию тромбоцитов и способствовал расслаблению некоторых препаратов изолированных сосудов [4]. Простациклин синтезируется из арахидоновой кислоты совместными действиями циклооксигеназы и простациклинсинтазы путем последовательных биохимических реакций (рис. 3). Первый этап — высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран посредством воздействия на них фосфолипазы A2 с образованием свободной арахидоновой кислоты и глицерина. Второй этап — под действием циклооксигеназы синтезируются циклический эндопероксид — простагландин H2, — который на

завершающей стадии с помощью простациклинсинтазы формирует простациклин I2 [6]. После образования эндотелиальными клетками простациклин не просто диффундирует из клеток, а экспортируется специально регулируемым транспортными системами (белковыми комплексами MRP4/ABCC4). После высвобождения из клеток простациклин может свободно воздействовать на рецепторы, опосредуя свои действия [7].

Перспективы лекарственного воздействия на путь простациклина

Так, на основе полученных знаний о механизмах патогенеза легочной гипертензии, строения и синтезе сигнальной молекулы, а также каскада биохимических реакций, приводящих к необходимым эффектам, идут поиски возможных мишеней для влияния на данный путь. В настоящее время в зарубежной литературе рассматриваются перспективы воздействия на ключевой фермент образования простациклина — простациклинсинтазу. В описанных экспериментальных моделях мыши со сверхэкспрессией гена простациклинсинтазы защищены от прогрессирования симптомов этого заболевания [4, 8, 9]. Кроме того, сообщалось о попытках доставки гена простациклинсинтазы в виде генетически модифицированных стволовых

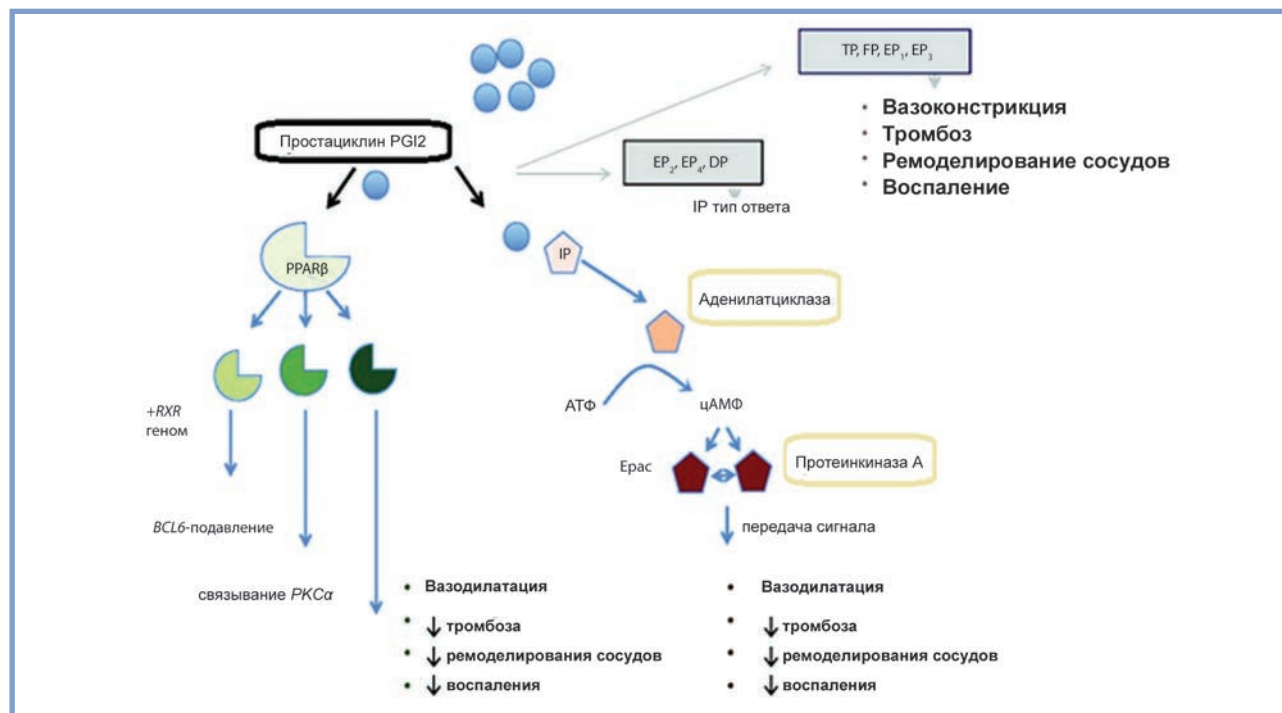


Рис. 2. Сигнальный путь простациклина: от взаимодействия с рецепторами до внутриклеточных механизмов.

EP₂, EP₄, DP, TP, FP, EP₁, EP₃ — простациклиновые рецепторы клеточной поверхности; PPAR_b — цитозольные рецепторы простациклина; Epac — лиганды сигнальных белков; PGI₂ — простациклин I₂; RXR — ядерные рецепторы; BCL6 — фактор транскрипции; PKC α — протеникиназа С альфа.

Fig. 2. Prostacyclin signaling pathway: from interaction with receptors to intracellular mechanisms

EP₂, EP₄, DP, TP, FP, EP₁, EP₃ — prostanoid membrane receptors; PPAR_b — peroxisome proliferator activated receptor beta; Epac — exchange protein directly activated by cAMP; PGI₂ — prostaglandin I₂; RXR — type of nuclear receptor; BCL6 — transcription factor; PKC α — protein kinase C alpha.

клеток, способных защитить от развития экспериментальной ЛАГ в лабораторных условиях [9, 10]. Также способность медиатора воздействовать на цитозольные рецепторы (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, PPAR) открыла перспективы разработки лекарственных средств селективных, не IP, агонистов PPAR_b, которые приводят к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и способны предотвращать развитие ЛАГ на экспериментальных образцах [11]. По данным зарубежных публикаций, в моделях на животных агонист PPAR_b предупреждает ЛАГ, уменьшая гипертрофию правых отделов сердца, однако не влияя на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов в легких, что наводит авторов на мысль, — что агонисты PPAR_b могут выступать в качестве защитного механизма непосредственно на правых отделах сердца при ЛАГ, производя кардиопротективное действие, замедляя процессы ремоделирования миокарда [4, 11]. Вышеописанные мишени для разработки лекарственных средств находятся в стадии изучения и способны очертить грядущие перспективы в лечении ЛАГ. В настоящее время доступными препаратами, нацеленными на простациклиновый путь, являются аналоги простациклина: эпопростенол, илопрост, трепростинил и бераппрост, а также агонист IP рецептора (селексинаг) [2, 12].

Препараты группы простаноидов

Эпопростенол (натриевая соль простациклина, первый экзогенный простаноид) является химически нестабиль-

ным соединением, и его короткий период полураспада (6 мин) требует непрерывного внутривенного введения через постоянный центральный венозный катетер [2]. Согласно современным практическим рекомендациям, эпопростенол может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с АРЭ или ИФДЭ-5 [13–18, 19]. Он рекомендуется в качестве начального лечения для пациентов III и IV функционального класса (ФК) по ВОЗ и в качестве начального лечения для пациентов IV ФК (ВОЗ) [12]. Однако сохранение необходимости в постоянной внутривенной инфузии повлекло за собой рост побочных эффектов в виде развития септического шока, эмболии и тромбозов, связанных с применением катетера, а также механическими осложнениями, такими как окклюзия или смещение катетера [20]. Для устранения некоторых из этих ограничений был разработан ряд более стабильных аналогов простациклина. К ним относятся трепростинил и илопрост, бераппрост.

Трепростинил, имеющий сходную с эпопростенолом фармакодинамику, более стабилен и может вводиться внутривенно, ингаляционно и перорально. Однако ингаляционные и пероральные препараты были одобрены для использования в качестве варианта для начального лечения пациентов III ФК (ВОЗ), у IV ФК (ВОЗ) — только в США [21–23]. Трепростинил химически стабилен при комнатной температуре и имеет период полураспада \approx 4 ч. Начальная доза при введении внутривенно составляет 1,25 нг·кг⁻¹·мин⁻¹, которая может быть увеличена до 20–80 нг·кг⁻¹·мин⁻¹ [2]. Для достижения эффективной и стабильной дозы трепростинила может потребо-

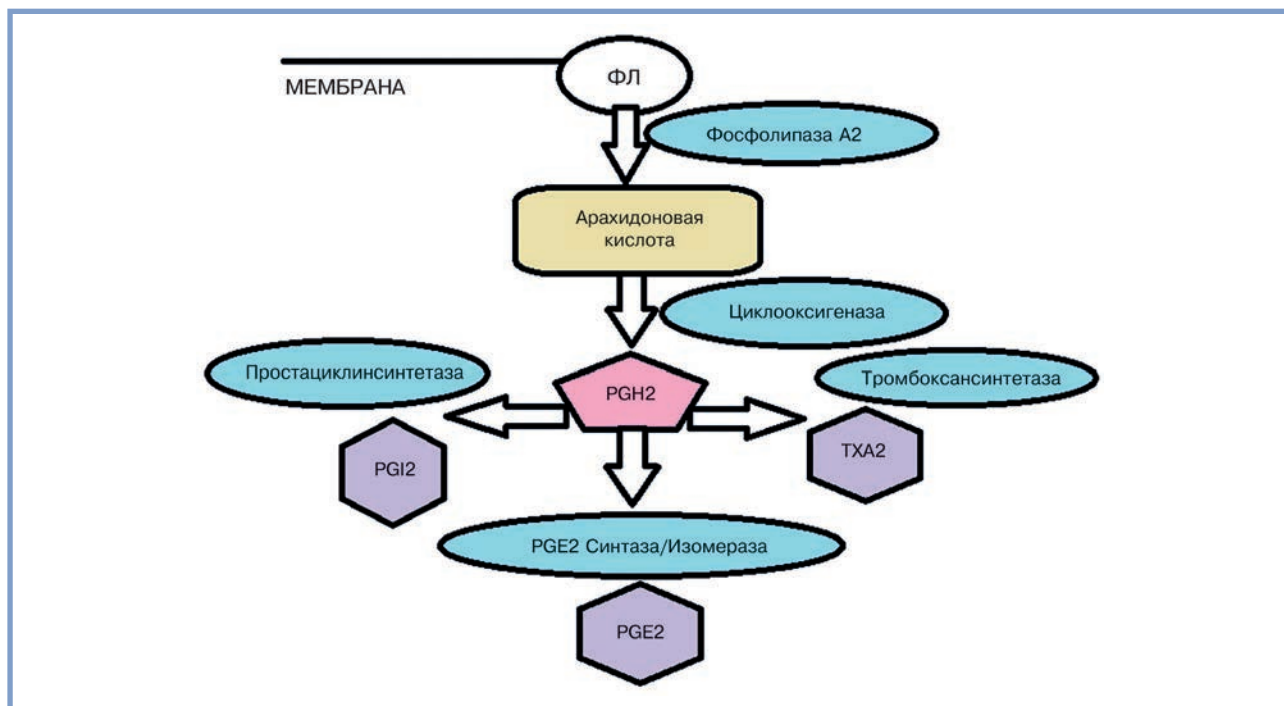


Рис. 3. Этапы синтеза простациклина.

ФЛ — фосфолипиды мембраны; PGH2 — простагландин H2; PGI2 — простагландин I2; PGE2 — простагландин E2; TXA2 — тромбоксан.

Fig. 3. Prostacyclin synthesis stages.

PhL - membrane phospholipids; PGH2 — prostaglandin H2; PGI2 — prostaglandin I2; PGE2 — prostaglandin E2; TXA2 — thromboxane A2.

ваться в среднем 6 мес, что измеряется путем сопоставления клинических симптомов с побочными эффектами [24]. Берапрост был первым перорально доступным простацклином [25]. Он одобрен для лечения идиопатической ЛАГ в Японии в 1995 г., и в настоящее время также разрешен в Южной Корее для применения у пациентов с ЛАГ [2]. Берапрост может быть рассмотрен в качестве лечения больных III ФК (ВОЗ) [23].

Место ингаляционного илопроста в лечении легочной артериальной гипертензии

В настоящее время в нашей стране для лечения больных ЛАГ зарегистрирован единственный препарат из класса простаноидов — ингаляционный илопрост [1, 26]. Илопрост — химически стабильный аналог простациклина, который применяется в аэрозольной форме для ингаляций, обеспечивая селективность препарата в отношении легочной циркуляции. При ингаляционном введении начальная доза часто составляет 2,5 мкг, которая при хорошей переносимости может быть увеличена до 5 мкг [27]. Исходная доза для внутривенного введения должна быть в диапазоне 0,5–2,0 нг·кг⁻¹·мин⁻¹ и может быть увеличена до максимальной 1–8 нг·кг⁻¹·мин⁻¹ [28]. При внутривенном введении илопрост имеет период полувыведения 20–30 мин, а при вдыхании не обнаруживается в плазме через 30–60 мин после ингаляции [27]. Ингаляционное введение позволяет избежать осложнений и неудобств, связанных с парентеральным введением, а также позволяет осуществлять прямое воздействие на сосуды малого круга кровообращения, что, вероятно, способно повысить эффективность

препарата [2, 23]. Тем не менее ингаляционный путь введения имеет свои особенности: требует проведения частых (до 9 раз в день) ингаляций, что ложится бременем на пациента и также может поставить под угрозу приверженность лечению [2].

Улучшения клинических параметров, включая тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и ФК (ВОЗ), наблюдались при сравнении монотерапии илопростом с плацебо в течение 12 нед [29]. Однако, по данным зарубежной литературы, долгосрочные исследования показали противоречивые результаты: в одном из них авторы отмечают значительное прогрессирование заболевания у более 50% пациентов после 12 мес монотерапии ингаляционным илопростом, и только меньшая часть больных все еще проходили лечение по такой схеме через 5 лет. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в этом исследовании составила 29% [30]. По данным другого долгосрочного эксперимента двухлетняя выживаемость составила 87% среди пациентов, получавших ингаляционную монотерапию илопростом [31]. Кроме того, оценивался вклад ингаляционного илопроста в рамках комбинированной терапии ЛАГ: илопрост применялся в дополнение к базовому бозентану (АРЭ), 12-недельное исследование продемонстрировало улучшение толерантности к физической нагрузке [32].

В настоящее время место ингаляционного илопроста — это лечение пациентов с ЛАГ со среднетяжелой и тяжелой формами легочной гипертензии: идиопатической ЛАГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм хронической тромбоэмболической гипертензии, обычно в составе комбинированной терапии [1]. Ингаляционный илопрост

является одним из препаратов, рекомендованных для начальной терапии у пациентов III ФК (ВОЗ) [23]. Помимо ингаляционной, в зарубежных странах может быть рассмотрена и парентеральная форма для применения у пациентов IV ФК (ВОЗ) [23]. Данный препарат рекомендовано использовать для больных ЛАГ III ФК по ВОЗ с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на длительный, стабильный прием препаратов из группы АРЭ или ИФДЭ-5, используемых в адекватных дозировках.

У пациентов с ЛАГ III ФК при наличии быстрого прогрессирования или неблагоприятного прогноза заболевания, а также у больных ЛАГ IV ФК необходима комбинированная терапия с включением парентеральных простаноидов при отсутствии противопоказаний, возможности лекарственного обеспечения и желании пациента получать парентеральное лечение [33]. Если больного невозможно обеспечить (в нашей стране простаноиды для внутривенного и подкожного введения не зарегистрированы), он имеет противопоказания или не желает получать парентеральные простаноиды, следует рассмотреть комбинированную терапию с включением ингаляционных или пероральных простаноидов.

Побочные эффекты илопроста и способы их преодоления

Современные методы лечения, нацеленные на простациклиновый путь, связаны с многочисленными побочными эффектами. Аналоги простациклина не являются исключительно селективными в отношении рецептора IP и могут также связываться с другими простаноидными рецепторами, такими как DP1, EP1, EP2 и EP3, потенциально приводя к более интенсивным нецелевым эффектам. При воздействии на рецепторы желудочно-кишечного тракта отмечается развитие диареи и тошноты, со стороны нервной системы — боль в челюсти, боль в конечностях и головная боль, со стороны сосудистой системы — гиперемия и головная боль [2]. Так, по данным исследования IVENT, было зарегистрировано 64 нежелательных явления (НЯ) у 24,4% пациентов на фоне приема ингаляционной формы илопроста. Наиболее частыми НЯ, связанными с респираторной, торакальной и медиастинальной системами, были кашель — у 9,8% пациентов, дисфония — у 3,7% больных и по одному случаю асфиксии, кровохарканья, заложенности носа и боли в горле. Распространенными НЯ, связанными с нервной системой, были головная боль — 6,1%, головокружение — 4,9%, синкопальное состояние — у 3,7% больных. У 13,4% пациентов доза препарата не менялась в связи с развившимися НЯ, у 8,5% препарат был отменен, а у 2,4% проводилось снижение дозы илопроста. К окончанию наблюдения 35 НЯ у 15,9% больных разрешились [34]. Однако при анализе приверженности к проводимой терапии было отмечено, что именно развитие НЯ стало одной из главных причин прекращения приема илопроста: на 1-м визите наблюдения у 1,9% пациентов в группе с достаточной комплаентностью против 20,7% в группе с низкой комплаентностью, на заключительном визите — у 5,7% больных против 6,9% [34]. Учитывая развитие вышеперечисленных побочных эффектов, неудобства в самостоятельном применении пациентами ингаляционных систем доставки препарата (небулайзеров), возможно снижение эффективности ЛАГ-специфической терапии.

В связи с этим активно продолжаются исследования для устранения проблемы низкой приверженности, обусловленные как развитием побочных эффектов, так и особенностями систем доставки. Примером может являться разработка низкомолекулярных, непростацikliновых, селективных агонистов IP-рецепторов, в первую очередь селекспага. Селекспаг — перорально активное пролекарство, активный метаболит которого является селективным агонистом IP-рецептора простациклина. В отличие от препаратов-аналогов простациклина, он практически не влияет на другие рецепторы простаноидов [2].

С целью преодоления побочных эффектов на фоне ингаляционного приема илопроста разрабатываются устройства доставки для *ингаляционной терапии*, такие как адаптивная система доставки аэрозоля I-neb (Philips Healthcare, США). Усовершенствованные системы с помощью наночастиц (например, липосом) способны обеспечить более контролируемое высвобождение активного вещества. Потенциальные преимущества липосомальной инкапсуляции лекарственных средств включают:

- более стабильный и длительный терапевтический эффект *in vitro*;
- снижение общих побочных эффектов;
- уменьшение местного раздражения.

При тестировании системы — носителя липосомальных частиц для доставки илопроста на фармакологическую эффективность — *in vivo* и *ex vivo* этот препарат приводил к усилению вазодилатации ЛА мышцы по сравнению со свободным илопростом [2].

Выводы

1. Простацikliн является многогранным кардиопротекторным медиатором, высвобождаемым эндотелием. С момента своего открытия в 1970-х годах он был предметом тысяч публикаций, однако научный мир до сих пор открывает новое в понимании особенностей его биологии, фармакологии и механизмов действия. Методы лечения, нацеленные на простацikliновый путь, имеют решающее значение для эффективного ведения пациентов с ЛАГ. Несмотря на клинические доказательства эффективности применения препаратов групп простаноидов, их использование часто откладывается, а во многих случаях вообще не рассматривается. Проблемы с доставкой парентеральной и ингаляционной терапии, вероятно, способствуют данной тенденции. Однако достижения в области устройств доставки и альтернативных способов доставки, включая разработку пероральных форм, обещают обеспечить улучшение приверженности к лечению и более частое использование препаратов, нацеленных на простацikliновый путь.

2. Ключевое место простаноидов, включая ингаляционный илопрост, — комбинированная терапия ЛАГ, направленная на 2 или все 3 основных патогенетических пути. Именно комбинирование препаратов различных групп является важной стратегией лечения и поддерживается современными зарубежными рекомендациями. Однако необходимы дальнейшие исследования в выявлении преимуществ различных комбинаций, а также оценка эффективности начальной тройной комбинированной терапии [35, 36].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Зельвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмалы А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122.
Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, Azizov VA, Barbarash OL, Veselova TN, Galyavich AS, Gorbachevskii SV, Zelveyan PA, Lazareva IV, Mukarov MA, Nakonechnikov SN, Saidova MA, Sarybaev AS, Stukalova OV, Shalaev SV, Shmal'ts AA. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;1:78-122. (In Russ.).
<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Review*. 2015;24(138):630-641.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2015>
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618-3731.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
4. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM, Mohamed N. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*. 2015;2014(4):53.
<https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.53>
5. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М., Саидова М.А., Сергиенко В.Б., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмалы А.А., Царева Н.А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683.
Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS, Goncharova NS, Gorbachevsky SV, Danilov NM, Eremenko AA, Martynyuk TV, Moiseeva OM, Saidova MA, Sergienko VB, Simakova MA, Stukalova OV, Chazova IE, Chernyavsky AM, Shalaev SV, Shmalts AA, Tsareva NA. 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>
6. Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochemical Journal*. 1989;259(2):315-324.
<https://doi.org/10.1042/bj2590315>
7. Warner TD, Mitchell JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibiting prostanoid efflux: as easy as ABC? *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(16):9108-9110.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1733826100>
8. Gubrij IB, Martin SR, Pangle AK, Kurten R, Johnson LG. Attenuation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by luminal adeno-associated virus serotype 9 gene transfer of prostacyclin synthase. *Human Gene Therapy*. 2014;25(6):498-505.
<https://doi.org/10.1089/hum.2013.187>
9. Geraci MW, Gao B, Shepherd DC, Moore MD, Westcott JY, Fagan KA, Alger LA, Tudor RM, Voelkel NF. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(11):1509-1515.
<https://doi.org/10.1172/JCI15911>
10. Zhou L, Chen Z, Vanderslice P, So SP, Ruan KH, Willerson JT, Dixon RA. Endothelial-like progenitor cells engineered to produce prostacyclin rescue monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and provide right ventricle benefits. *Circulation*. 2013;128(9):982-994.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003139>
11. Harrington LS, Moreno L, Reed A, Wort SJ, Desvergne B, Garland C, Zhao L, Mitchell JA. The PPARbeta/delta agonist GW0742 relaxes pulmonary vessels and limits right heart hypertrophy in rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2010;5(3):e9526.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009526>
12. Farber HW, Gin-Sing W. Practical considerations for therapies targeting the prostacyclin pathway. *The European Respiratory Review*. 2016;25(142):418-430.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0083-2016>
13. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 1990;112(7):485-491.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-7-485>
14. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334(5):296-301.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>
15. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jöbbsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(6):425-434.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>
16. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, Tapson VF, Rubin LJ, Wigley FM, Kral KM, Raphiou IH, Crater GD. Long-term survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(10):2244-2249.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.081277>
17. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *European Respiratory Journal*. 2004;24(3):353-359.
<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00028404>
18. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(8):521-530.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004>
19. GlaxoSmithKline. Flolan [prescribing information]. Research Triangle Park, GlaxoSmithKline, 2015.
20. Vachiery JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;121(5):1561-1565.
<https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1561>
21. United Therapeutics Corp. Orenitram [prescribing information]. Research Triangle Park, United Therapeutics Corp., 2014.
22. United Therapeutics Corp. Tyvaso [prescribing information]. Research Triangle Park, United Therapeutics Corp., 2014.
23. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67-119.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
24. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W, Glatz J, Jakowitsch J, Lang IM. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(7):735-743.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.02.025>
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(9):1496-1502. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01786-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01786-2)
26. Мартынюк Т.В. *Легочная гипертензия: диагностика и лечение*. М.: МИА; 2018. Martynuk TV. *Legochnaya gipertenziya: diagnostika i lechenie*. М.: МИА; 2018. (In Russ.).
 27. Actelion Pharmaceuticals. Ventavis [prescribing information]. San Francisco, Actelion Pharmaceuticals US, Inc, 2013.
 28. Bayer. Ilomedin [prescribing information]. Auckland, Bayer, 2012.
 29. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, F.R.C.P., Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):322-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204>
 30. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, Höffken G, Anker SD, Negassa A, Felix SB, Hetzer R, Ewert R. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2005;26(18):1895-1902. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi283>
 31. Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, Winkler J, Pfeifer M, Wilkens H, Ghofrani HA, Nikkho S, Seeger W. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*. 2010;104(5):731-740. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.01.008>
 32. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(11):1257-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-358OC>
 33. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, Frantsve-Hawley J, Kawut SM, Ryan JJ, Rosenzweig EB, Sederstrom N, Steen VD, Badesch DB. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-586. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>
 34. Мартынюк Т.В. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илоprostом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. *Системные гипертензии*. 2019;16(2):12-27. Martynuk TV. Evaluation of compliance of pulmonary hypertension patients to the treatment with inhaled iloprost (Ventavis): results of prospective, multicenter, non-interventional IVENT study. *Systemic Hypertension*. 2019;16(2):12-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.190352>
 35. Sitbon O, Jaïs X, Savate L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *European Respiratory Journal*. 2014;43(6):1691-1697. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116313>
 36. McGoan MD. Upfront triple therapy for pulmonary arterial hypertension: is three a crowd or critical mass? *European Respiratory Journal*. 2014;43(6):1556-1559. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039314>

Поступила 27.10.2022

Received 27.10.2022

Принята к печати 05.12.2022

Accepted 05.12.2022

Сравнительное исследование влияния блокаторов калиевых каналов на электрофизиологические параметры предсердия и легочных вен при гипоксии и закислении

© Ю.В. ЕГОРОВ

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

Резюме

Для лечения фибрилляции предсердий (ФП) чаще всего применяют антиаритмические препараты III класса. Данные препараты блокируют калиевые токи, ответственные за восстановление потенциала покоя, увеличивая длительность потенциала действия и, соответственно, длину волны возбуждения.

Цель исследования. Исследовать влияние Рефралона, Соталола и E-4031 на миокард левого предсердия и область устьев легочных вен (УЛВ) в условиях гипоксии и пониженного pH=6,6.

Материал и методы. При помощи многоканальной микроэлектродной техники исследовали воздействие Рефралона, Соталола и E-4031 (блокатор I_{K1}) на левое предсердие и дистальную часть легочной вены (ЛВ) крысы.

Результаты. Гипоксия приводила к недостоверному уменьшению эффективного рефрактерного периода (ЭРП) в предсердии, УЛВ и дистальной части легочной вены (ДЛВ). Но добавление Соталола на фоне гипоксии достоверно уменьшало ЭРП в предсердии, УЛВ и ДЛВ ($77\pm4\%$, $78\pm5\%$, $76\pm3\%$ от контроля соответственно, $*p<0,05$). Добавление E-4031 при гипоксии не приводило к достоверному изменению ЭРП. В то же время Рефралон при гипоксии достоверно увеличивал ЭРП ($125\pm3\%$, $125\pm4\%$, $148\pm5\%$ от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $*p<0,05$). Закисление достоверно уменьшало ЭРП в предсердии, УЛВ и ДЛВ ($76\pm3\%$, $75\pm4\%$, $74\pm5\%$ от контроля соответственно, $*p<0,05$). Добавление Соталола не способствовало восстановлению ЭРП ($84\pm5\%$, $81\pm6\%$, $78\pm9\%$ от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $*p<0,05$). В то время как Рефралон и E-4031 восстанавливали ЭРП до контрольных значений. В контроле вероятность возникновения экстрасистолы (ЭС) составляла 42% (15/36), при гипоксии вероятность не изменялась и имела показатель 39% (7/18), при pH=6,6 вероятность составляла 61% (11/18). Добавление Соталола при гипоксии увеличивало вероятность ЭС до 80% (4/5), E-4031 достоверно не влиял на вероятность ЭС (40%, 2/5), а при действии Рефралона ЭС зафиксировано не было (0/8). При pH=6,6 и добавлении Соталола вероятность ЭС достигла 83% (5/6), E-4031 и Рефралон достоверно не влияли на вероятность ЭС (50%, 3/6).

Выводы. Блокаторы тока I_{K1} (Рефралон, E-4031) способствуют восстановлению ЭРП и предотвращению ЭС при понижении pH, кроме Соталола. Рефралон увеличивает ЭРП при гипоксии в отличие от E-4031 и Соталола, и уменьшает вероятность возникновения ЭС. Также Рефралон достоверно увеличивает функциональный рефрактерный период при гипоксии, что может указывать на его эффективное применение для снятия ФП и трепетания предсердия при гипоксии.

Ключевые слова: Рефралон, фибрилляция предсердий, потенциал действия, гипоксия, pH.

Информация об авторе:

Егоров Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2264-5654>

Автор, ответственный за переписку: Егоров Ю.В. — e-mail: knowledge_spirit@mail.ru

Как цитировать:

Егоров Ю.В. Сравнительное исследование влияния блокаторов калиевых каналов на электрофизиологические параметры предсердия и легочных вен при гипоксии и закислении. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):31–37. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801131>

Effect of potassium channel blockers on electrophysiological parameters of the atrium and pulmonary veins in hypoxia and acidification

© YU.V. EGOROV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Class III antiarrhythmic drugs are most commonly used for atrial fibrillation. These drugs block potassium currents responsible for restoration of resting potential and increase action potential duration (APD) and excitation wavelength.

Objective. To study the influence of Refralon, Sotalol and E-4031 on myocardium of the left atrium and pulmonary vein orifices under hypoxia and acidification (pH=6.6).

Material and methods. We analyzed the effects of Refralon, Sotalol and E-4031 on the left atrium and distal part of pulmonary vein in rats using multichannel microelectrode technology.

Results. Hypoxia insignificantly decreased effective refractory period in the atrium, pulmonary vein orifices and distal part of pulmonary vein. However, addition of Sotalol under hypoxia significantly reduced effective refractory period in the atrium, pulmonary vein orifices and distal part of pulmonary vein ($77\pm 4\%$, $78\pm 5\%$ and $76\pm 3\%$ of control values, respectively, $p < 0.05$). Addition of E-4031 under hypoxia did not significantly change effective refractory period. At the same time, Refralon significantly increased effective refractory period under hypoxia ($125\pm 3\%$, $125\pm 4\%$, $148\pm 5\%$ of control values in the atrium, pulmonary vein orifices and distal part of pulmonary vein, respectively, $p < 0.05$). Acidification significantly reduced effective refractory period in the atrium, pulmonary vein orifices and distal part of pulmonary vein ($76\pm 3\%$, $75\pm 4\%$, $74\pm 5\%$ of control values, respectively, $p < 0.05$). Addition of Sotalol did not lead to recovery of effective refractory period ($84\pm 5\%$, $81\pm 6\%$, $78\pm 9\%$ of control values in the atrium, pulmonary vein orifices and distal part of pulmonary vein, respectively, $p < 0.05$). Refralon and E-4031 restored effective refractory period up to control values. In the control, the probability of premature heart beat was 42% (15/36). Under hypoxia, this value was the same (39%, 7/18). The probability was 61% (11/18) at pH=6.6. Addition of Sotalol under hypoxia increased the likelihood of premature heart beat to 80% (4/5), E-4031 did not significantly affect the likelihood of premature heart beat (40%, 2/5). No premature heart beats were observed under the action of Refralon (0/8). At pH=6.6 and addition of Sotalol, the probability of premature heart beat reached 83% (5/6). E-4031 and Refralon did not significantly affect the probability of premature heart beats (50%, 3/6).

Conclusion. Ikr current blockers (Refralon, E-4031) contribute to effective refractory period recovery and prevention of premature heart beats under acidification, except for Sotalol. Refralon increased effective refractory period under hypoxia in contrast to E-4031 and Sotalol, as well as reduced the likelihood of premature heart beats. Refralon also increased functional refractory period under hypoxia that can indicate its efficacy for correction of atrial fibrillation and atrial flutter under hypoxia.

Keywords: Refralon, atrial fibrillation, action potential, hypoxia, pH.

Information about the author:

Egorov Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2264-5654>

Corresponding author: Egorov Yu.V. — e-mail: knowledge_spirit@mail.ru

To cite this article:

Egorov Yu.V. Effect of potassium channel blockers on electrophysiological parameters of the atrium and pulmonary veins in hypoxia and acidification. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):31–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801131>

Введение

Суправентрикулярные нарушения ритма встречаются у 2–3% населения [1, 2]. В России приблизительно 3–4 млн человек страдают от подобного нарушения ритма. Согласно данным английских и американских исследователей, количество выявленных больных с каждым годом возрастает и по разным прогнозам, основанным на известных данных, к 2050 г. количество заболевших может достигнуть 5–15% населения. Суправентрикулярные нарушения ритма являются непосредственными причинами ухудшения качества жизни вплоть до потери трудоспособности, а также они существенно отягчают заболевания сердечно-сосудистой системы.

В 1998 г. показано, что в 95% случаев суправентрикулярные нарушения ритма возникают в области устьев легочных вен (ЛВ) [3]. В более поздних работах данная цифра была скорректирована в меньшую сторону — порядка 50–70% [4, 5]. На данный момент принято считать, что причиной возникновения в ЛВ нарушений ритма становится «очаг активности», расположенный в этой области. В частности, показано, что данная область обладает рядом электрофизиологических особенностей и способна проявлять автоматическую активность [6, 7] по сравнению с миокардом предсердий под действием адренолина.

Рефралон — новый отечественный препарат 3-го класса, запатентованный в 2012 г. и показавший свою высокую эффективность в доклинических исследованиях, а также подтвердивший высокую антиаритмическую активность, достигающую 90% в клинических исследованиях [8–11]. В независимости от времени возникновения фибрилляции предсердий (ФП) препарат демонстрировал высокую эффективность, а также был еще более эффективен при трепетании предсер-

дий (ТП). Согласно теории циркулирующей волны [12, 13] ТП вследствие зазора между головой и хвостом волны легче прекратить электрическим разрядом, чем терапевтическими методами. С ФП противоположная ситуация: электрический стимул нужно давать большей мощности, чтобы возбудить миокард в узком зазоре между головой и хвостом волны возбуждения. Однако в противопоказаниях к применению данного препарата указано, что он не изучался при тяжелой дыхательной недостаточности, тяжелой хронической сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме. То есть при состояниях, при которых возникает гипоксия и понижается pH в миокарде.

Цель работы — выяснить, как Рефралон действует на препарат левого предсердия и ЛВ в условиях гипоксии и понижения pH, а также сравнить действие Рефралона с Соталолом (антиаритмический препарат 3-го класса) и высокоселективным блокатором I_{kr} — E-4031.

Материал и методы

Опыты проводили на крысах линии вистар массой 300 ± 50 г. Выделение препарата проводили по протоколу, описанному ранее в статье [14] с использованием того же оборудования и частью повторяющегося протокола.

Измерения электрофизиологических параметров

Измерения проводили не ранее чем через 30 мин после нагревания раствора Тироде до $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потенциалы действия (ПД) регистрировали при помощи стеклянных микроэлектродов, заполненных 3М раствором KCl (сопро-

Таблица 1. Основные параметры потенциала действия

Table 1. Main parameters of action potential.

	ПП (мВ)	ДПД _{90%} (мс)	АПД (мВ)	ЭРП (мс)	ФРП (мс)
Пр	-81±1	65±2	100±1	36±1	48±3
УЛВ	-81±2	66±2	104±2	37±2	51±2
длв	-80±2	50*±2	96±2	39±2	55±3

Примечание. ПП (мВ) — потенциал покоя, ДПД_{90%} (мс) — длительность потенциала действия на уровне 90% реполяризации, АПД (мВ) — амплитуда потенциала действия, ЭРП (мс) — эффективный рефрактерный период, ФРП (мс) — функциональный рефрактерный период. * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия по отношению к предсердию; † — $p < 0,05$ — статистически значимые различия по отношению к УЛВ.

ПП (мВ) — resting potential, ДПД_{90%} (мс) — duration of action potential at the level of 90% repolarization, АПД (мВ) — action potential amplitude, ЭРП (мс) — effective refractory period, ФРП (мс) — functional refractory period. * $p < 0.05$ — significant differences compared to the atrium; † — $p < 0.05$ significant differences compared to pulmonary vein orifice.

тивление электродов от 15 до 40 МОм). Сигналы усиливали при помощи усилителя KS-701 (W-P Instruments) и IE-210 (WARNER). Все сигналы записывали в цифровой форме (частота оцифровки — 5кГц) на компьютер с помощью АЦП (E-154, L-Card). Для записи и обработки сигналов использовали программу L-Graph. ПД отводили с эндокардиальной стороны. Электроды устанавливали в предсердие недалеко от ушка, устья ЛВ и в дистальной части ЛВ (ДЛВ).

Протокол исследования

После окончания адаптации производили стимуляцию препарата с $T=300$ мс, после каждого 20-го стимула давался экстрастимул через 150 мс той же амплитуды, запись осуществлялась в течение 1 мин. Затем уменьшали время экстрастимула и снова записывали ПД в течение минуты. Уменьшение времени нанесения экстрастимула проводили до тех пор, пока навязывался ритм (стимул—ответ) в предсердии. Время экстрастимула составляло 150, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15 мс. После определения минимально-навязываемого времени экстрастимуляцию отключали и ждали 5 мин. Минимальное время, при котором навязывался экстрастимул, считали эффективным рефрактерным периодом (ЭРП) в данной области.

После окончания адаптации проводили запись ПД при периоде стимуляции 300 мс в течение 1 мин. Далее увеличивали частоту стимуляции и снова записывали ПД в течение 1 мин. Увеличение частоты стимуляции проводили до тех пор, пока навязывался ритм (стимул—ответ) 1:1 в устье предсердия. Периоды стимуляции составляли 300, 200, 150, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40 и 30 мс. После определения минимально-навязываемого периода стимуляции, который считали функциональным рефрактерным периодом (ФРП) период стимуляции восстанавливали до 300 мс и ждали в течение 30 мин.

После адаптации раствор менялся на раствор Тироде с $pH=6,6$ за счет добавления молочной кислоты или с 50% содержанием O_2 . 50%-го содержания O_2 добивались одновременной подачей растворов перфузирующихся карбогеном и газовой смесью (95% N_2 и 5% CO_2). После подачи измененных растворов ждали 30 мин и повторяли протоколы измерений ЭРП и ФРП. После определения ФРП период стимуляции восстанавливали до 300 мс и подавали контрольный раствор Тироде в течение 30 мин.

Через 30 мин перфузии контрольным раствором Тироде и восстановления параметров потенциала действия, повторяли протокол измерения ЭРП и ФРП. После определения ФРП ждали 30 мин и давали измененный раствор Тироде с $pH=6,6$ за счет добавления молочной кислоты или с 50% содержанием O_2 и одним из препаратов (Рефралон 30 мкг/кг,

Соталол 1,5 мг/кг и E-4031 1мкМ). Ждали 30 мин и повторяли протоколы измерения ЭРП и ФРП.

Статистический анализ

Для более точного представления изменения параметров измерения в каждом эксперименте контрольные значения принимались за 100% и относительно них высчитывались изменения. Все величины, указанные в работе, представлены как средние значения, а их ошибки — стандартными ошибками среднего. Изменения в группе оценивали с помощью парного t-теста Стьюдента, различия между группами — при помощи t-теста Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики потенциала действия в контроле

В табл. 1 показаны средние значения характеристик потенциалов действия в предсердии устья и дистальной части ЛВ. Видно, что длительность потенциала действия (ДПД) на уровне 90% реполяризации в ДЛВ достоверно меньше, чем в предсердии и УЛВ (50±2 в ДЛВ против 65*±2 и 66*±2 в предсердии и УЛВ соответственно, * $p < 0,001$). Остальные параметры потенциала действия из этих мест достоверно не различаются.

Действие 50% O_2 на электрофизиологические параметры

Абсолютные значения ПП и АПД представлены в табл. 1. Во время гипоксии достоверных изменений потенциала покоя и амплитуды потенциала действия зафиксировано не было, поэтому в табл. 2 эти данные не продемонстрированы.

Понижение до 50% O_2 приводило к небольшому, но достоверному замедлению скорости проведения в предсердии, УЛВ и ДЛВ, увеличивая время проведения волны возбуждения (107**±2%, 106**±2%, 105**±1% от контроля по всем группам, ** $p < 0,01$). Добавление Соталола (104*±2%, 108**±3%, 105**±2% от контроля, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$), Рефралона (105**±1%, 104**±1%, 104*±2% от контроля, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) и E-4031 (103*±1%, 104*±1%, 103*±1% от контроля, * $p < 0,05$) не приводило к дальнейшему изменению скорости проведения ни в одной из частей препарата (см. табл. 2).

В то же время ДПД изменялась не равномерно по препарату. Так, в предсердии ДПД достоверно уменьшалась (82**±1% от контроля, ** $p < 0,01$), в то время как в УЛВ и ДЛВ данные изменения были недостоверны (96±4%,

Таблица 2. Изменения основных параметров потенциала действия (%) от контроля при гипоксии 50%
Table 2. Changes in the main parameters of action potential in % of control at 50% hypoxia.

	Время проведения (%) от контроля			ДПД (%) от контроля			ЭРП (%) от контроля			ФРП (%) от контроля		
	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	50% O ₂	
Пр	111**±2	105*±1	104*±2	83**±1	83**±3	81**±5	88+4	94±4	87±3	113±6	110±7	96+2
УЛВ	109**±3	104*±1	105*±3	105±2	95±3	88±3	89±5	94+4	92±3	113±7	107±8	95±4
ДЛВ	107**±2	104*±1	105*±1	101±4	97±3	107±5	87±5	91±5	93±3	100±5	113±7	92+5
50% O ₂ + Соталол (1,5 мг/ кг)	50% O ₂ + Рефралон (30 мкг/кг)	50% O ₂ + Е-4031 (1 мкМ)	50% O ₂ + Соталол (1,5 мг/ кг)	50% O ₂ + Рефралон (30 мкг/кг)	50% O ₂ + Е-4031 (1 мкМ)	50% O ₂ + Е-4031 (1 мкМ)	50% O ₂ + Соталол (1,5 мг/ кг)	50% O ₂ + О ₂ + Рефра- лон (30 мкг/ кг)	50% O ₂ + Е-4031 (1 мкМ)	50% O ₂ + Соталол (1,5 мг/ кг)	50% O ₂ + Рефралон (30 мкг/кг)	50% O ₂ + Е-4031 (1 мкМ)
Пр	104*±2	105*±1	103*±1	74**±1	82**±3	85**±3	77*±4	125**±3	93±5	103±4	115*±4	95±2
УЛВ	108**±3	104*±1	104*±1	98±1	97±2	95±2	78*±5	125**±4	96±4	103±4	115*±4	95±3
ДЛВ	105*±1	104*±2	103*±1	93±1	100±3	110±5	76*±3	148**±5	97±5	90±7	163*±19	94±5

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — статистически значимые различия по отношению к тому же значению в контроле; † — $p < 0,05$ — статистически значимые различия по отношению к тому же значению в при гипоксии.

* — $p < 0,05$ significant differences compared to the same value in the control group; ** — $p < 0,01$ significant differences compared to the same value in the control group; † — $p < 0,05$ significant differences compared to the same value in hypoxia.

102±3% от контроля). Добавление Соталола приводило к достоверному уменьшению ДПД в предсердии (74**±1% от контроля, $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) и достоверно не изменялось в УЛВ и ДЛВ. Добавление Рефралона и Е-4031 не приводило к достоверным изменениям в предсердии, УЛВ и ДЛВ.

Гипоксия не приводила к достоверному изменению ЭРП в предсердии, УЛВ и ДЛВ (90±3%, 92±2%, 90±3% от контроля соответственно). Но добавление Соталола на фоне гипоксии достоверно уменьшало ЭРП в предсердии, УЛВ и ДЛВ (77*±4%, 78**±5%, 76**±3% от контроля соответственно, $p < 0,05$). Под действием гипоксии и Е-4031 ЭРП не изменялся (93±5%, 96±4%, 97±5% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно).

В то же время Рефралон при гипоксии приводил к достоверному увеличению ЭРП во всех частях исследуемой области (125*±3%, 125*±4%, 148*±5% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,05$).

ФРП не изменялся ни под действием гипоксии, ни при добавлении Соталола и Е-4031 (см. табл. 2). В то время как Рефралон на фоне гипоксии достоверно увеличивал ФРП (115*±4%, 115*±4%, 163*±19% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,05$).

Во время измерения ЭРП фиксировалась вероятность возникновения спонтанной экстрасистолы (ЭС) в ответ на внеочередной стимул. В контроле вероятность возникновения ЭС составляла 42% (15/36), при гипоксии вероятность не изменялась — 39% (7/18). Однако после добавления Соталола вероятность ЭС увеличивалась до 80% (4/5), Е-4031 достоверно не влиял на вероятность ЭС (40%, 2/5). При добавлении Рефралона ЭС зафиксировано не было (0/8).

Действие рН=6,6 на электрофизиологические параметры

Понижение рН приводило к достоверному увеличению времени проведения волны возбуждения от предсердия к ДЛВ, на которое не влияли препараты (125*±4%, 124*±4%, 118*±4% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,01$) (см. табл. 3).

Так же понижение рН достоверно уменьшало ДПД (64*±6%, 79*±6%, 76*±3% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,01$). Как и в случае со скоростью проведения волны возбуждения добавление Соталола (75*±3%, 75*±4%, 71*±4% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,01$), Рефралона (78*±4%, 97±5%, 74*±4% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,01$) и Е-4031 (66*±5%, 68*±2%, 65*±4% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,01$) к достоверным изменениям не приводили.

Закисление достоверно уменьшало ЭРП в предсердии, УЛВ и ДЛВ (76*±3%, 75*±4%, 74*±5% от контроля соответственно, $p < 0,05$). Добавление Соталола не приводило к восстановлению ЭРП (84*±5%, 81*±6%, 78*±9% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно, $p < 0,05$). В то время как Рефралон (93±5%, 97±4%, 97±4% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно) и Е-4031 (95±5%, 95±5%, 93±4% от контроля в предсердии, УЛВ и ДЛВ соответственно) восстанавливали ЭРП до контрольных значений. ФРП достоверно не изменялся ни при понижении рН, ни при добавлении препаратов (Рефралон, Соталол, Е-4031).

Таблица 3. Изменения основных параметров потенциала действия (%) от контроля при рН=6,6
Table 3. Changes in the main parameters of action potential in % of control at рН=6.6.

	Время проведения			ДПД	ЭРП				
	Пр	УЛВ	ДЛВ						
Пр	119**±4	124**±3	134**±7	67**±6	71**±5	53**±2	74*±8	77*±5	78*±8
УЛВ	118**±2	122**±2	132**±5	72**±5	91*±5	75**±2	72*±9	80*±7	74*±7
ДЛВ	111**±2	117**±1	126**±4	77**±4	81**±2	71**±5	69*±10	80*±7	73*±9
	(рН=6,6) + Соталол (1,5 мг/кг)	(рН=6,6) + Рефралон (30 мкг/кг)	(рН=6,6) + (рН=6,6) + Соталол (1,5 мг/кг)	(рН=6,6) + Рефралон (30 мкг/кг)	(рН=6,6) + (рН=6,6) + Соталол (1,5 мг/кг)	(рН=6,6) + Рефралон (30 мкг/кг)	(рН=6,6) + Соталол (1,5 мг/кг)	(рН=6,6) + Рефралон (30 мкг/кг)	(рН=6,6) + Рефралон (30 мкг/кг)
Пр	122**±3	127**±4	130**±2	75**±3	78**±4	66**±5	84*±5	93±5	95±5
УЛВ	120**±2	127**±4	128**±2	75**±4	97±5	68**±2	81*±6	97±4	95±5
ДЛВ	110**±3	120**±3	121**±2	71**±4	74**±4	65**±4	78**±9	97±4	93±4

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — статистически значимые различия по отношению к тому же значению в контроле.
* — $p < 0,05$ significant differences compared to the same value in the control group, ** — $p < 0,01$ significant differences compared to the same value in the control group

Так же во время измерения ЭРП фиксировалась вероятность возникновения ЭС. В контроле вероятность возникновения ЭС составляла 42% (15/36), при рН=6,6 вероятность составляла 61% (11/18). Однако после добавления Соталола вероятность ЭС достигла 83% (5/6), Е-4031 и Рефралон достоверно не влияли на вероятность ЭС (50%, 3/6).

Обсуждение

Антиаритмических препаратов 3-го класса в мире не считается около десятка и еще больше соединений, которые блокируют калиевые токи, но не могут использоваться как лекарственные препараты по тем или иным причинам. Соталол — антиаритмический препарат 3-го класса, блокирует ток I_{kr} , а так же одна из изоформ блокирует бета-адренорецепторы (в фармакологии применяется D/L-форма). Е-4031 блокирует ток I_{kr} ($IC_{50} = 10$ нМ) и в меньшей степени $I_{k,ATФ}$ ($IC_{50} = 31$ мкМ) [15–17]. В данном исследовании доза Е-4031 = 1 мкМ была на уровне полной блокады тока I_{kr} и значительно ниже для существенного воздействия на $I_{k,ATФ}$. Рефралон действует в основном на ток I_{kr} ($IC_{50} = 1,26$ нМ) и на ток $I_{K,ACH}$ ($IC_{50} = 9,2$ мкМ) [18]. Таким образом, все препараты в первую очередь действуют на ток I_{kr} и в меньшей степени на другие токи. Тогда можно предположить, что основным различием между препаратами являются либо не выясненные факторы, либо второй по значимости компонент действия данного препарата.

По современным представлениям, продолжительные суправентрикулярные нарушения ритма типа ФП и ТП обусловлены циркулирующей волной возбуждения — *re-entry* [15, 16]. Для существования циркулирующей волны возбуждения нужно, чтобы длина волны по Виннеру (произведение скорости проведения на величину ФРП), не превышала длину пути, по которому циркулирует возбуждение. Соответственно, для того чтобы прекратить циркуляцию волны возбуждения, необходимо увеличить длину волны возбуждения, чтобы она превысила контур циркуляции [12, 13].

И при гипоксии, и при пониженном рН скорость проведения достоверно уменьшалась и не восстанавливалась при применении ни одного из препаратов (Рефралон, Соталол, Е-4031). Что неудивительно, поскольку скорость фронта волны возбуждения в рабочем миокарде определяется работой натриевых каналов и коннексинами, и ни один из исследуемых препаратов на них не действует.

Таким образом, у нас остается возможность увеличить длину волны возбуждения за счет увеличения ФРП. Антиаритмические препараты 3-го класса блокируют калиевые каналы (отвечающие за восстановление потенциала покоя) и за счет этого увеличивают ДПД, которая и приводит к увеличению ФРП. Наши результаты показывают, что ДПД достоверно не различалась от препарата к препарату ни при гипоксии, ни при рН=6,6. Как и в статье, опубликованной ранее [14], ФРП напрямую не коррелирует с ДПД. С другой стороны, вероятность возникновения ЭС хорошо коррелировала с изменением ЭРП как при гипоксии, так и при понижении рН, что можно объяснить тем, что для ЭС не нужен постоянный контур. Наиболее ярко это проявилось при гипоксии, добавление Соталола привело к достоверному уменьшению ЭРП и увеличению вероятности возникновения ЭС, что может быть связано с бета-блокирующим действием, которое не фигурирует у других препаратов. В связи с этим стоит отметить, что

потенциал покоя деполяризуется в ДЛВ при альфа-адреностимуляции и гиперполяризуется при бета-адреностимуляции [3]. E-4031 достоверно не влиял на ЭРП при гипоксии. В то время как Рефралон увеличил ЭРП и уменьшил вероятность возникновения ЭС.

Стоит отметить, что ЭС не подразумевают устойчивый контур re-entry, и поэтому корреляция ЭС с ЭРП вполне обоснована. ФП и ТП подразумевают устойчивый контур циркуляции, которого в наших экспериментах не было, поэтому, видимо, и не было корреляции с ФРП. Тем не менее из эксперимента видно, что при гипоксии ФРП достоверно увеличился только при добавлении Рефралона, это дает возможность предполагать эффективность применения Рефралона для прекращения ФП и ТП при гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1807-1824. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.093>
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
- Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(25):3176-3183. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D>
- Della Rocca DG, Tarantino N, Trivedi C, Mohanty S, Anannab A, Salwan AS, Gianni C, Bassiouny M, Al-Ahmad A, Romero J, Briceno DF, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton RP, Di Biase L, Natale A. Non-pulmonary vein triggers in nonparoxysmal atrial fibrillation: Implications of pathophysiology for catheter ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(8):2154-2167. <https://doi.org/10.1111/jce.14638>
- Egorov YV, Lang D, Tyan L, Turner D, Lim E, Piro ZD, Hernandez JJ, Lordin R, Wang R, Schmuck EG, Raval AN, Ralphe CJ, Kamp TJ, Rosenshtraukh LV, Glukhov AV. Caveolae-Mediated Activation of Mechanosensitive Chloride Channels in Pulmonary Veins Triggers Atrial Arrhythmogenesis. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(20):e012748. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012748>
- Egorov YV, Rosenshtraukh LV, Glukhov AV. Arrhythmogenic Interaction Between Sympathetic Tone and Mechanical Stretch in Rat Pulmonary Vein Myocardium. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:237. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00237>
- Maykov EB, Yuricheva YA, Mironov NY, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenshtraukh LV, Chazov EI. Efficacy of a new class III drug niferidil in cardioversion of persistent atrial fibrillation and flutter. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64(3):247-255. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000112>
- Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С., Шарф Т.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Новиков И.А., Майков Е.Б., Певзнер А.В., Голицын С.П. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):11-18. Mironov NY, Laioovich LY, Mironova ES, Sharf TV, Aparina OP, Mironova NA, Stukalova OV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Novikov IA, Majkov EB, Pevzner AV, Golitsyn SP. New advances in the diagnosis and treatment of

ВЫВОДЫ

1. Блокаторы тока I_{kr} (Рефралон, E-4031) способствуют восстановлению ЭРП и предотвращению ЭС при понижении рН, кроме Соталола.

2. Рефралон увеличивает ЭРП при гипоксии в отличие от E-4031 и Соталола, и уменьшает вероятность возникновения ЭС. Также Рефралон достоверно увеличивает ФРП при гипоксии, что может указывать на эффективное его применение для снятия ФП и ТП при гипоксии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflicts of interest.

Работа выполнена в рамках НИОКТР-121031300188-6.

atrial fibrillation: from experimental studies to everyday clinical practice. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):11-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295>

- Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гаглоева Д.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):49-55. Dzaurova KhM, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Gagloeva DA, Laioovich LYu, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using domestic antiarrhythmic drug Refralon. Initial clinical results. *Kardiologicheskij vestnik*. 2021;16(1):49-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149>
- Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть I: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):193-199. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KhM, Golitsyn SP, Shubik YuV, Berman MV, Medvedev MM, Rivin AE, Parkhomchuk DS, Barybin AE, Balandin DA, Batalov RE, Terekhov DS, Evstifeev IV, Kildeev IR, Pyataeva OV, Zenin SA. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021;17(2):193-199. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>
- Ludhwani D, Wieters JS. Paroxysmal Atrial Fibrillation. In: StatPearls [Internet]. Accessed May 25, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535439>
- Peyronnet R, Ravens U. Atria-selective antiarrhythmic drugs in need of alliance partners. *Pharmacological Research*. 2019;145:104262. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104262>
- Егоров Ю.В. Сравнительное исследование действия антиаритмических препаратов III класса на миокард в устьях легочных вен. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):35-40. Egorov YuV. Effect of class 3 antiarrhythmic agents on myocardium in pulmonary vein orifices. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):35-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604135>
- Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24):1860-1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>

16. Cosío FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. 2017;6(2):55-62.
<https://doi.org/10.15420/aer.2017.5.2>
17. Weinsberg F, Bauer CK, Schwarz JR. The class III antiarrhythmic agent E-4031 selectively blocks the inactivating inward-rectifying potassium current in rat anterior pituitary tumor cells (GH3/B6 cells). *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*. 1997;434(1):1-10.
<https://doi.org/10.1007/s004240050356>
18. Abramochkin DV, Kuzmin VS, Rosenshtraukh LV. A New Class III Antiarrhythmic Drug Niferidil Prolongs Action Potentials in Guinea Pig Atrial Myocardium via Inhibition of Rapid Delayed Rectifier. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(5-6):525-533.
<https://doi.org/10.1007/s10557-017-6762-x>

Поступила 23.11.2022

Received 23.11.2022

Принята к печати 07.01.2023

Accepted 07.01.2023

Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости

© А.А. САФИУЛЛИНА¹, Т.М. УСКАЧ¹, И.В. ОБРАЗЦОВ², Р.С. АКЧУРИН¹, М.А. САИДОВА¹,
О.В. САПЕЛЬНИКОВ¹, И.Р. ГРИШИН¹, Д.И. ЧЕРКАШИН¹, В.А. АМАНАТОВА¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО¹

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

²Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

Резюме

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП) имеет широкую распространенность и высокую смертность, в связи с чем является актуальной оценка влияния методов лечения на прогноз этой патологии.

Цель исследования. Оценить наблюдаемую ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ФП с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости (МСС) по сравнению с расчетной по шкале риска MAGGIC (*Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure*).

Материал и методы. В проспективное исследование включены 100 больных, которым имплантированы устройства МСС. Длительность наблюдения составила 3 года. На основе литературных данных построена модель, позволяющая прогнозировать динамику смертности исследуемых индивидов по шкале риска MAGGIC. По общепринятой методике выполнены расчеты гипотетической ОПЖ без имплантируемого устройства и наблюдаемой ОПЖ при условии МСС-терапии.

Результаты. На фоне имплантации устройства МСС отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение наблюдаемой ОПЖ по сравнению с расчетной, равное 6,15 (ДИ: 4,37–7,18) и 5,92 (ДИ: 4,35–6,69) лет для первого года и трех лет наблюдения, соответственно. Расчетная ОПЖ составила 4,42 (ДИ: 3,37–5,82) и 3,85 (ДИ: 2,81–5,18) лет, соответственно.

Заключение. Применение МСС у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ) и ФП является эффективным и безопасным методом терапии. Предложенная методика вычисления расчетной ОПЖ позволяет этически оправданно подтвердить увеличение продолжительности жизни в данной группе больных.

Ключевые слова: ожидаемая продолжительность жизни, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, модуляция сердечной сократимости, фибрилляция предсердий, выживаемость, прогноз, шкала риска MAGGIC, математическое моделирование.

Информация об авторах:

Сафиуллина А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

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

Образцов И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6649-853X>

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

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

Сапельников О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>

Гришин И.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2689-2751>

Черкашин Д.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1679-1719>

Аманатова В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>

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

Автор, ответственный за переписку: Сафиуллина А.А. — e-mail: a_safiulina@mail.ru

Как цитировать:

Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Образцов И.В., Акчурин Р.С., Саидова М.А., Сапельников О.В., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Аманатова В.А., Терешенко С.Н. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):38–48. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801138>

Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility modulation devices

© A.A. SAFIULLINA¹, T.M. USKACH¹, I.V. OBRAZTSOV², R.S. AKCHURIN¹, M.A. SAIDOVA¹, O.V. SAPELNIKOV¹, I.R. GRISHIN¹, D.I. CHERKASHIN¹, V.A. AMANATOVA¹, S.N. TERESHCHENKO¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Speransky Moscow City Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. Combination of chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) is common and followed by high mortality. Therefore, assessing the impact of treatment on prognosis of this disease is important.

Objective. To evaluate life expectancy in patients with CHF with reduced left ventricular ejection fraction, AF and implantable cardiac contractility modulation devices compared to MAGGIC risk score.

Material and methods. A prospective study included 100 patients with implantable cardiac contractility modulation devices. The follow-up was 3 years. Considering literature data, we constructed the model for prediction of mortality in our patients using the MAGGIC score. We calculated hypothetical life expectancy without cardiac contractility modulation devices and actual life expectancy after implantation of these devices using the generally accepted method.

Results. Implantation of cardiac contractility modulation devices significantly ($p < 0.001$) increased actual life expectancy compared to hypothetical value (6.15 (95% CI 4.37–7.18) and 5.92 (95% CI 4.35–6.69) years for the first and third years of follow-up, respectively). The estimated life expectancy was 4.42 (95% CI 3.37–5.82) and 3.85 (95% CI 2.81–5.18) years, respectively.

Conclusion. Cardiac contractility modulation devices are effective and safe in patients with CHF and AF. The proposed method of life expectancy analysis makes it possible to justify prolongation of life expectancy in these patients.

Keywords: life expectancy, chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, cardiac contractility modulation, atrial fibrillation, survival, prognosis, MAGGIC risk score, mathematical modeling.

Information about the authors:

Safiullina A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

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

Obraztsov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6649-853X>

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Sapelnikov O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>

Grishin I.R. — <https://orcid.org/0000-0002-2689-2751>

Cherkashin D.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1679-1719>

Amanatova V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>

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

Corresponding author: Safiullina A.A. — e-mail: a_safiullina@mail.ru

To cite this article:

Safiullina AA, Uskach TM, Obraztsov IV, Akchurin RS, Saidova MA, Sapelnikov OV, Grishin IR, Cherkashin DI, Amanatova VA, Tereshchenko SN. Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility modulation devices. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):38–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801138>

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, она связана с низкой ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ), низким качеством жизни и высокой экономической нагрузкой на систему здравоохранения [1]. За последние несколько десятилетий было разработано множество фармакологических и аппаратных методов лечения ХСН, но тем не менее прогноз при ХСН остается неблагоприятным [2]. При ХСН наиболее частой аритмией является фибрилляция предсердий (ФП), которая ассоциируется с высоким риском смертности и сокращением ОПЖ у пациентов с сердечной недостаточностью [3]. Согласно данным российского многоцентрового про-

спективного когортного исследования РИФ-ХСН ($n=1003$) смертность в группе рациональной терапии ХСН и ФП в течение года составила 8,5%, а в группе нерациональной терапии — 14,8% [4].

Ведущими задачами лечения больных ФП и ХСН становятся увеличение продолжительности жизни, профилактика развития возможных осложнений и уменьшение проявления симптомов [5, 6]. В настоящее время пациентам с ХСН и ФП при сохранении симптомной ХСН доступна терапия модуляции сердечной сократимости (МСС). МСС — это электрофизиологический метод лечения ХСН, основанный на высокоамплитудной стимуляции межжелудочковой перегородки (МЖП) правого желудочка (ПЖ) в абсолютно рефрактерный период. МСС улучшает сократимость миокарда без увеличения его потребности в кислороде [7].

Известно, что МСС положительно влияет на функциональный класс (ФК) ХСН, качество жизни и повышает толерантность к физической нагрузке, особенно у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) от 25 до 45% и с III ФК ХСН по NYHA на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) как у пациентов с синусовым ритмом, так и с ФП [8]. По данным крупнейшего регистра ССМ-REG, у пациентов с ФВ ЛЖ от 25 до 45% имплантация системы МСС улучшает выживаемость по сравнению с расчетной по шкале MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [9]. Ни в одном из клинических испытаний и регистров не была оценена ожидаемая продолжительность жизни у больных на фоне МСС-терапии.

Цель исследования — оценка наблюдаемой ожидаемой продолжительности жизни пациентов с ХСН и ФП с имплантированными устройствами МСС по сравнению с расчетной по шкале MAGGIC.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 100 пациентов в течение 2018—2019 гг., которым были имплантированы устройства МСС с 2 желудочковыми электродными (Optimizer Smart, Impulse Dynamics, США) в рамках клинической апробации Министерства здравоохранения №КА-027-2018. Клиническое испытание проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации — «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice» ГОСТ Р 52379—2005. Одобрение независимого этического комитета Министерства Здравоохранения Российской Федерации было получено для проведения клинической апробации 15 мая 2018 г., протокол №4. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT05550792. Все пациенты подписали информированное согласие на участие и соответствовали критериям включения: возраст пациентов старше 18 лет, документально подтвержденная ХСН с ФВ ЛЖ 20—40%, II—III ФК по NYHA в течение как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с ФП, ОМТ ХСН в соответствии с текущими рекомендациями [10], отсутствие признаков декомпенсации ХСН ≥ 1 мес. Промежуточные и основные результаты настоящего проспективного исследования были опубликованы ранее [11—13]. Наблюдение за больными длилось в течение 3 лет после имплантации системы МСС. Регистрировались сердечно-сосудистая смерть и смерть от всех причин в течение 3 лет контроля.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM corp., США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ($\pm SD$) и/или 95% доверительного интервала (ДИ) через дефис (5—95%) при нормальном распределении, в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q) через точку с запятой (25%; 75%) при ненормальном распределении.

Таблица 1. Наблюдаемая смертность пациентов за 1, 2 и 3 год после имплантации устройства МСС

Table 1. Actual 1-, 2- and 3-year mortality after implantation of cardiac contractility modulation devices

Время наблюдения, год	Наблюдаемая смертность, %		
	1 квартиль	Медиана	3 квартиль
1	7,0	12,0	20,2
2	10,1	17,0	26,0
3	11,7	18,0	27,0

Методика расчета ОПЖ рассчитана для 10 лет наблюдения, анализ включает в себя несколько этапов:

- оценку наблюдаемых показателей смертности после имплантации устройства МСС;
- вычисление ожидаемой динамики смертности на основании литературных данных [2, 3, 14];
- оценку ожидаемых показателей смертности для обследуемых больных в 1-й и 3-й год без установки устройства МСС на основании шкалы риска MAGGIC [15];
- вычисление ожидаемой динамики смертности для обследуемых лиц на основании модели, построенной на этапе (2);
- вычисление наблюдаемой и ожидаемой продолжительности жизни;
- оценку значимости различий ОПЖ.

1. Оценка наблюдаемых показателей смертности после имплантации устройства МСС. Оценка наблюдаемых показателей смертности обследуемых пациентов после имплантации системы МСС выполнена методом анализа Каплана—Майера. Построены ДИ для показателей смертности в 1-й, 2-й и 3-й год наблюдения. Поскольку дизайн исследования не предусматривает более длительный катамнез, дальнейшие расчеты проводили, исходя из предположения, что смертность в течение 7 лет не наблюдается. Расчеты показателей ОПЖ на основе шкалы риска MAGGIC выполняли в общей группе испытуемых, а также в подгруппах с ожидаемым уровнем смертности в 3-й год наблюдения ниже (LOW) и выше (HIGH) наблюдаемой медианы смертности, полученной при анализе Каплана—Майера. Медиана смертности составила 0,18.

2. Вычисление ожидаемой динамики смертности на основании литературных данных. Поскольку шкала риска MAGGIC не предусматривает оценку смертности в каждый год наблюдения, для вычисления ОПЖ требуется моделирование недостающих данных по динамике смертности со 2-го по 10-й год контроля, опирающийся на известное из MAGGIC значение смертности в 3-й год. Была построена зависимость коэффициентов смертности от времени наблюдения (рис. 1). Литературные данные позволяют предположить, что смертность от ХСН достигает своего пика на второй год после диагноза, затем фиксируется непрерывный экспоненциальный спад смертности по мере постепенного «вымирания» пациентов [2, 3, 14]. Кроме того, построена экспоненциальная зависимость:

$$y = 0,7046e^{-0,429x}, \quad (1)$$

которая объясняет 92% дисперсии уровня смертности в течение 10 лет после постановки диагноза ХСН.

3. Оценка ожидаемых показателей смертности наблюдаемых пациентов. По шкале риска MAGGIC был вычислен ожидаемый уровень смертности больных в общей группе испытуемых, а также в подгруппах с прогнозируемым уровнем

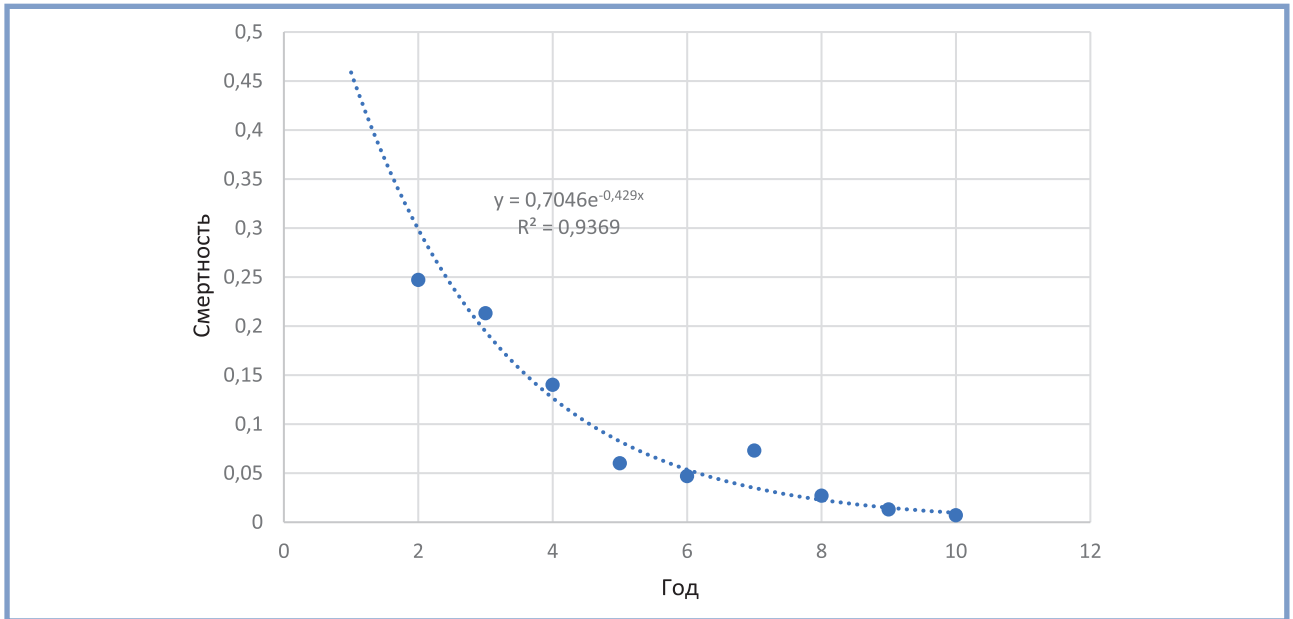


Рис. 1. Смертность, по литературным данным (синие точки), экспоненциальная модель (пунктир).
Fig. 1. Literature-based mortality (blue dots), exponential model (dotted line).

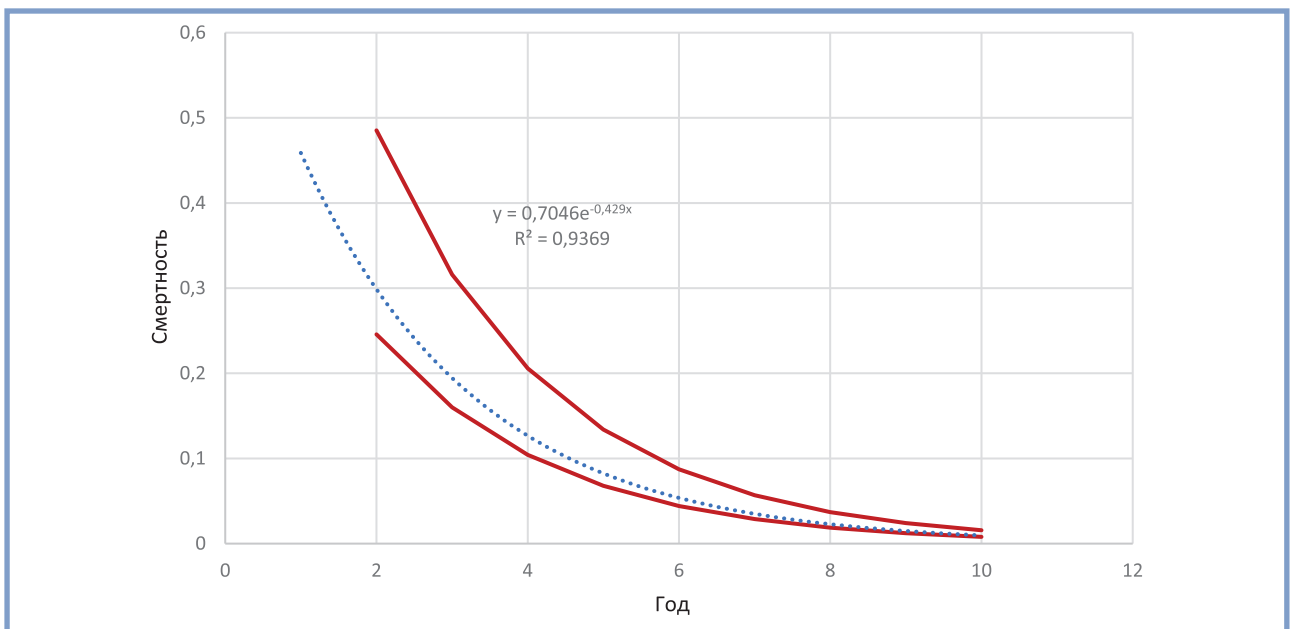


Рис. 2. Экспоненциальная модель (пунктир), смоделированный ДИ динамики смертности по MAGGIC в общей группе испытуемых.
Fig. 2. Exponential model (dotted line), confidence interval of mortality based on the MAGGIC risk score in general group of people.

смертности в 3-й год наблюдения ниже (LOW) и выше (HIGH) фиксируемой медианы смертности, полученной при анализе Каплана—Майера. Все распределения статистически значительно отличались от нормального (на основании критерия Шапиро—Уилка), поэтому дальнейший расчет ОПЖ проводили, пользуясь 1-м и 3-м квартилем вычисленных параметров.

4. Вычисление ожидаемой динамики смертности наблюдаемых пациентов. Смертность больных в 1-й год наблюдения определяли непосредственно по шкале риска MAGGIC, а в последующие 9 лет, — подставляя в формулу (1),

полученное по MAGGIC значение смертности в 3-й год и вычисляя недостающие значения. Таким образом построены ДИ для ожидаемой смертности в течение 10 лет в общей группе и в подгруппах LOW и HIGH (рис. 2—4).

5. Вычисление наблюдаемой и ожидаемой продолжительности жизни. Вычисление ОПЖ проводили по общепринятой методике [16]. Суть алгоритма заключается в следующем:

1) на основе вычисленных коэффициентов смертности оценили вероятность смерти в течение года для каждого года после имплантации устройства МСС (q_x);

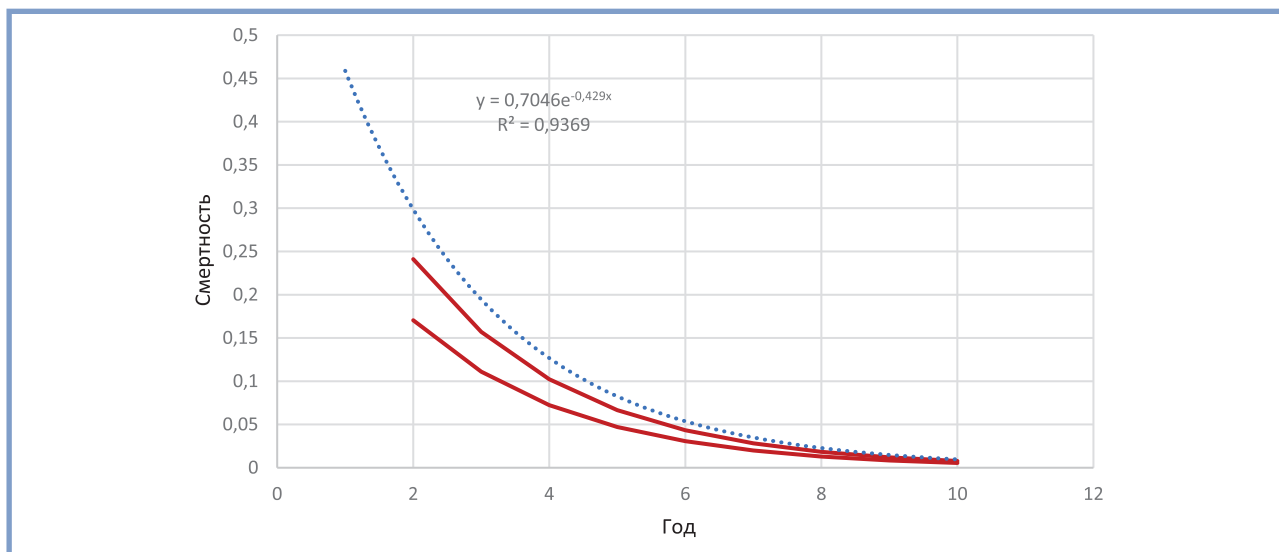


Рис. 3. Экспоненциальная модель (пунктир), смоделированный ДИ динамики смертности по MAGGIC в подгруппе испытуемых LOW.
Fig. 3. Exponential model (dashed line), confidence interval of mortality based on the MAGGIC risk score in LOW subgroup.

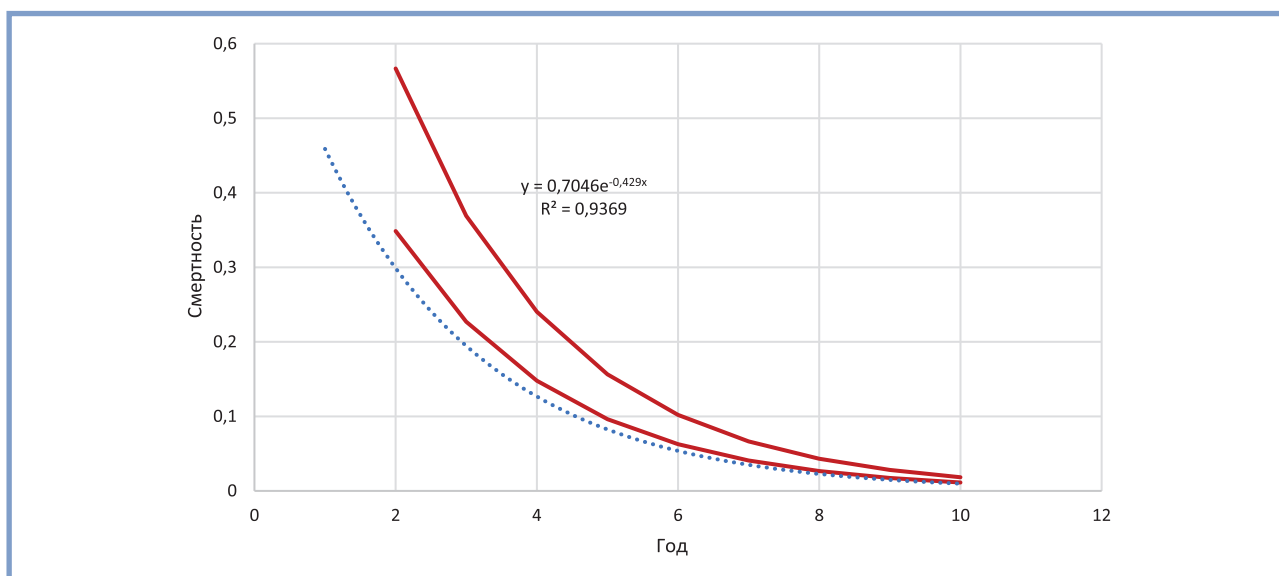


Рис. 4. Экспоненциальная модель (пунктир), смоделированный ДИ динамики смертности по MAGGIC в подгруппе испытуемых HIGH.
Fig. 4. Exponential model (dashed line), confidence interval of mortality based on the MAGGIC risk score in HIGH subgroup.

Таблица 2. Ожидаемая смертность пациентов за 1 и 3 год по шкале риска MAGGIC (интерквартильный диапазон)

Table 2. MAGGIC risk score for 1- and 3-year mortality (interquartile range)

Время наблюдения, год	Наблюдаемая смертность, %		
	MAGGIC	MAGGIC LOW	MAGGIC HIGH
1 год	6,3 – 13,4	4,3 – 6,1	9,3 – 16,0
3 год	16,0 – 31,6	11,1 – 15,3	22,7 – 36,9

2) определили вероятность дожития от года x до года $x+1$ (p_x);
3) рассчитали число доживающих до года x (l_x);

4) нашли число живущих в году x (L_x), представляющее собой среднюю арифметическую из числа доживающих до года x и до года $x+1$;

5) определили число предстоящих человеко-лет жизни (T_x) для каждого года после имплантации устройства МСС;
6) рассчитали ОПЖ по формуле:

$$x) = \frac{T(x)}{l(x)}, \quad (2)$$

где x — год наблюдения после постановки диагноза или установки МСС; $e(x)$ — ожидаемая продолжительность жизни; $T(x)$ — число предстоящих человеко-лет жизни; $l(x)$ — число доживающих до года x .

Ожидаемая продолжительность жизни при постановке диагноза или имплантации системы МСС — показатель для $x=0$.

6. Метод сопоставления показателей для оценки статистической значимости выявленных различий ОПЖ. Согласно исследованию Е. Андреева и соавт., работе М.Б. Денисенко, оценку различий ОПЖ целесообразно выполнять на основании сопоставления коэффициентов смертности [17, 18]. В настоящей статье сопоставляются вероятности умереть на 1-й или 3-й год наблюдения после имплантации устройства МСС. Для ожидаемой смертности использовали коэффициенты смертности, рассчитанные по формуле (1) для каждого обследуемого индивида на основе шкалы риска MAGGIC. Для наблюдаемой смертности исходили из допущения, что для умерших пациентов в интересующий год данная вероятность составляет 100%, для выживших — 0%. Установленный таким образом уровень смертности в исследуемой выборке и гипотетической группе, полученной на основании расчетов ожидаемой смертности по шкале MAGGIC, сопоставляли на основании непараметрического критерия Манна—Уитни.

Результаты

В исследовании 83 пациента из 100 — мужчины (83%), медиана возраста составила 60 [56,0; 66,0] лет. Длительность течения ХСН на момент включения у всех больных была >1 года, медиана — 24 [18; 44] мес. У 54 (54%) лиц ХСН была обусловлена ишемическая болезнь сердца, остальные 46 (46%) в основе ХСН имели неишемический генез развития. Медиана ФВ ЛЖ составила 33% [28; 37] на момент имплантации прибора МСС.

Все пациенты до имплантации устройства МСС как минимум 3 мес находились на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) ХСН — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (43%)/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) (25%)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) (32%), бета-адреноблокаторы (БАБ) (100%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (100%), петлевые диуретики (100%) — и были в состоянии компенсации явлений ХСН как минимум 30 дней. Кроме этого, пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа (ИНГЛТ2) — 30%.

Подробная клинично-демографическая и инструментальная характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в **табл. 3**.

Было зарегистрировано 9 летальных исходов в течение 12 мес наблюдения от различных причин: у 4 пациентов зафиксирована внезапная сердечная смерть (ВСС), в 5 случаях причины смерти следующие: расслоение грудного

Таблица 3. Сравнительная клинично-демографическая и инструментальная характеристика пациентов

Table 3. Clinical, demographic and objective characteristics of patients

Показатель	Группа МСС, n=100
Возраст, лет	60,0 [56,0; 66,0]
Мужчины/женщины, n (%)	83/17
ИМТ, кг/м ²	29 [27; 33]
Этиология ХСН, n (%):	
ИБС	54 (54)
ГБ	16 (16)
ДКМП	30 (30)
ФК ХСН (НУНА), n (%):	
II ФК	41
III ФК	59
Длительность ХСН, мес	24 [18; 44]
Длительность ФП, мес	24 [12; 48]
ФП, n (%):	
пароксизмальная форма	50
постоянная форма	50
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	30
ИКД, n (%)	25
Эхокардиографические параметры:	
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]
КДО ЛЖ, мл	202 [173; 250]
КСО ЛЖ, мл	137 [110; 182]
Объем ЛП, мл	108 [87; 140]
Электрокардиограмма:	
Длительность QRS, мс	117 [102; 130]

Примечание. Здесь и в **табл. 4**: ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ЛП — левое предсердие; МСС — модуляции сердечной сократимости. *Note.* Here and in table. 4: BMI — body mass index; ICD — implantable cardioverter defibrillator; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LA — left atrium; CHF — chronic heart failure; IHD — ischemic heart disease; GB — hypertension; DKMP — Dilated cardiomyopathy; FK — functional class; LV EF — left ventricular ejection fraction; MSS — modulation of cardiac contractility.

отдела аорты, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, внутрочерепная гематома и коронавирусная инфекция тяжелого течения. В течение 24 мес наступило еще 6 летальных исходов: у 3 пациентов вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, в трех остальных случаях — коронавирусная инфекция тяжелого течения, тромбоэмболия легочной артерии и рак поджелудочной железы. Через 36 мес зарегистрировано 3 летальных исхода вследствие коронавирусной инфекции тяжелого течения, прогрессирования ХСН и рака толстого кишечника. Структура летальных исходов в течение 3 лет наблюдения представлена на **рис. 5**.

Срабатываний ИКД по поводу пароксизмальных желудочковых нарушений ритма не было зафиксировано в течение 3 лет контроля.

Выживаемость за 12 мес наблюдения у больных на фоне МСС-терапии составила 91% (91 пациент), за 24 мес — 85% (85 пациентов), за 36 мес — 82% (82 пациента). Данные по выживаемости представлены на **рис. 6**.

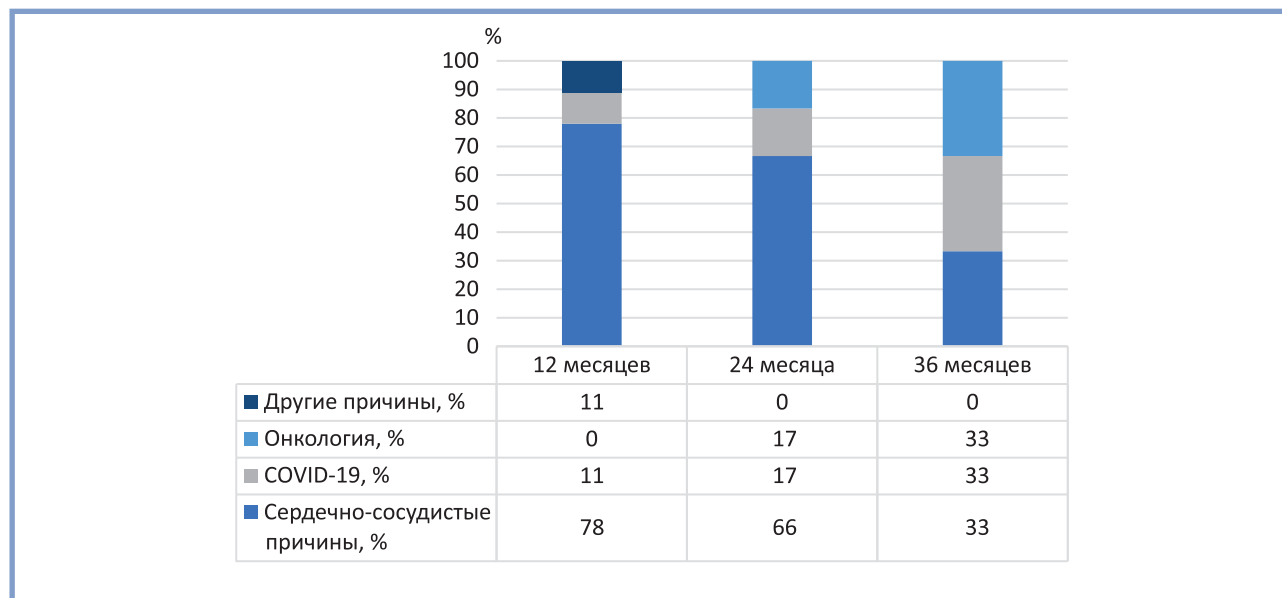


Рис. 5. Структура летальных исходов у пациентов с имплантированными устройствами МСС в течение 3 лет наблюдения.

Fig. 5. Structure of mortality in patients with implantable cardiac contractility modulation devices throughout 3-year follow-up.

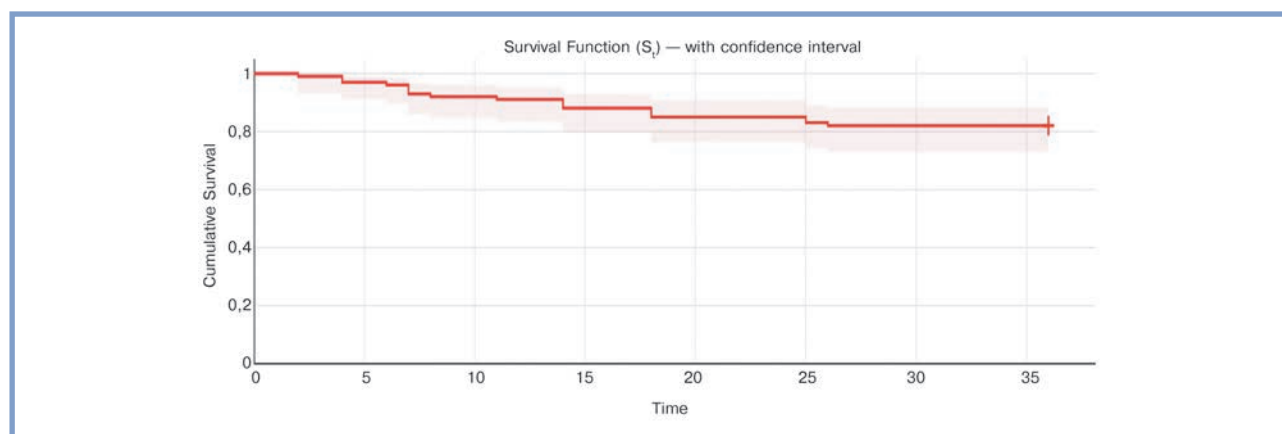


Рис. 6. Кривая Каплана—Майера кумулятивной выживаемости у пациентов после имплантации устройства МСС в течение 3 лет наблюдения.

Fig. 6. Kaplan-Meier 3-year cumulative survival after implantation of cardiac contractility modulation devices.

В нашей статье мы рассчитали ожидаемую продолжительность жизни лиц после имплантации устройства МСС, анализ включает несколько этапов и подробно представлен в разделе Материалы и методы.

Имплантация устройства МСС у пациентов с ХСН и ФП, которые находятся на максимально возможной ОМТ, увеличивает наблюдаемую ОПЖ по сравнению с расчетной по шкале риска MAGGIC с 4,42 года (ДИ 3,37—5,82) до 6,15 года (ДИ 4,37—7,18), $p < 0,001$ в первый год и с 3,85 года (ДИ 2,81—5,18) до 5,92 года (ДИ 4,35—6,69), $p < 0,001$ к третьему году наблюдения. На рис. 7 представлен график ОПЖ.

Подробный анализ показателей ОПЖ продемонстрирован в табл. 4—7.

Согласно статистическим данным, для населения РФ в целом средняя ОПЖ для совокупности людей, иден-

тичной по половозрастной структуре, составляет 18,8 года. Пациенты с СН и ФП имеют значимо ($p < 0,001$) более низкую ОПЖ по сравнению с ОПЖ населения в РФ в возрасте 60 лет. После имплантации устройства МСС ОПЖ увеличивается на 1,73 года, что является статистически значимым ($p < 0,001$) по сравнению с прогнозируемой ОПЖ в данной группе больных. Данные представлены на рис. 8.

Обсуждение

ОПЖ представляет собой значение средней продолжительности предстоящей жизни, расчет которой строится на допущении, что уровни смертности испытуемых

Таблица 4. Параметры, необходимые для исчисления ОПЖ при имплантации устройства МСС

Table 4. Parameters for life expectancy analysis after implantation of cardiac contractility modulation devices

Год после имплантации устройства МСС	Число доживших до года — 1x	Вероятность дожить до следующего года — рх	Вероятность смерти в течение года — qx	Число живущих в течение года — х	Предстоящее число человеко-лет жизни — Tx	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни — e (x)
0	100 (100—100)	0,88 (0,80—0,93)	0,12 (0,07—0,20)	94 (89,92—96,5)	614,5 (436,83—718,38)	6,15 (4,37—7,18)
1	88 (80—93)	0,83 (0,74—0,89)	0,17 (0,11—0,26)	80,5 (69,50—87,91)	520,5 (346,91—621,87)	5,92 (4,35—6,69)
2	73 (59—83)	0,82 (0,73—0,88)	0,18 (0,12—0,27)	66,5 (51,16—77,97)	440,0 (277,41—533,95)	6,02 (4,69—6,45)
3	60 (43—73)	0,88 (0,73—0,88)	0,12 (0,12—0,27)	56,4 (37,32—68,82)	373,5 (226,25—455,98)	6,24 (5,24—6,24)

Примечание. Здесь и в табл. 5—7: представлены медианы и границы 95% ДИ.
Note. Here and in Table 5—7: medians and limits of 95% CI are shown.

Таблица 5. Параметры, необходимые для исчисления ОПЖ, рассчитанной на основе шкалы MAGGIC

Table 5. Parameters for life expectancy analysis based on the MAGGIC risk score

Год начала наблюдения	Число доживших до года — 1x	Вероятность дожить до следующего года — рх	Вероятность смерти в течение года — qx	Число живущих в течение года — х	Предстоящее число человеко-лет жизни — Tx	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни — e (x)
0	100 (100—100)	0,9 (0,87—0,94)	0,1 (0,06—0,13)	95,08 (93,30—96,85)	442,5 (0336,75—581,81)	4,42 (3,37—5,82)
1	90 (87—94)	0,63 (0,51—0,75)	0,37 (0,25—0,49)	73,68 (65,59—82,19)	347,4 (243,45—484,96)	3,85 (2,81—5,18)
2	57 (45—71)	0,76 (0,68—0,84)	0,24 (0,16—0,32)	50,39 (37,53—65,02)	273,7 (177,86—402,77)	4,79 (3,99—6,45)
3	44 (30—59)	0,85 (0,79—0,90)	0,15 (0,10—0,21)	40,21 (27,35—56,28)	223,3 (140,33—337,74)	4,89 (4,60—5,69)

Таблица 6. Параметры, необходимые для исчисления ОПЖ, рассчитанной на основе шкалы MAGGIC в группе LOW

Table 6. Parameters for life expectancy analysis based on the MAGGIC risk score in LOW group

Год начала наблюдения	Число доживших до года — 1x	Вероятность дожить до следующего года — рх	Вероятность смерти в течение года — qx	Число живущих в течение года — х	Предстоящее число человеко-лет жизни — Tx	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни — e (x)
0	100 (100—100)	0,95 (0,94—0,96)	0,05 (0,04—0,06)	97,4 (96,90—97,85)	459,6 (306,85—688,63)	4,6 (3,07—6,89)
1	95 (94—96)	0,63 (0,43—0,83)	0,37 (0,17—0,57)	77,3 (67,22—87,54)	362,3 (209,95—590,78)	3,82 (2,24—6,17)
2	60 (41—79)	0,76 (0,63—0,89)	0,24 (0,11—0,37)	52,7 (33,15—74,98)	285,0 (142,73—503,24)	4,76 (3,51—6,34)
3	45 (26—71)	0,84 (0,76—0,93)	0,16 (0,07—0,24)	41,9 (22,57—68,02)	232,3 (109,58—428,26)	5,11 (4,27—6,07)

субъектов во всех возрастах в будущем останутся такими же, как в рассматриваемом году. Расчет ОПЖ позволяет с заданной точностью оценить время жизни пациента после постановки диагноза или выполнения определенной манипуляции. Вычисление ОПЖ основано на работе с коэффициентами смертности, построенными при наблюдении за конкретной выборкой. В нашем исследовании мы изучали ОПЖ с момента имплантации устройства для оценки его влияния на прогноз жизни у лиц с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и ФП. Обще-принятым показателем анализа выживаемости является медиана выживаемости — это время, к которому умира-

ют 50% больных. В нашей статье мы оценили ОПЖ с момента имплантации устройства, поскольку в группе МСС-терапии медиана выживаемости не была достигнута за 3 года наблюдения. Вычисление ОПЖ проводили, исходя из предположения об отсутствии смертности пациентов в течение дальнейших 7 лет.

В нашей работе мы впервые оценили ОПЖ у больных ХСНнФВ и ФП после имплантации устройства МСС по сравнению с прогнозируемой ОПЖ по шкале риска MAGGIC. Наблюдается значимое увеличение ОПЖ на 1,73 года и 2,07 года на фоне проводимой терапии МСС для 1 года и 3 лет наблюдения соответственно ($p < 0,001$). Необ-

Таблица 7. Параметры, необходимые для исчисления ОПЖ, рассчитанной на основе шкалы MAGGIC в группе HIGH

Table 7. Parameters for life expectancy analysis based on the MAGGIC risk score in HIGH group

Год начала наблюдения	Число доживших до года — 1х	Вероятность дожить до следующего года — рх	Вероятность смерти в течение года — qx	Число живущих в течение года — х	Предстоящее число человеко-лет жизни — Тх	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни — е (х)
0	100 (100—100)	0,87 (0,84—0,91)	0,13 (0,09—0,16)	93,7 (92,00—95,35)	358,3 (280,02—460,12)	3,58 (2,8—4,6)
1	87 (84—91)	0,54 (0,43—0,65)	0,46 (0,35—0,57)	67,4 (60,00—74,89)	264,6 (188,02—364,77)	3,03 (2,24—4,02)
2	47 (36—59)	0,7 (0,63—0,77)	0,3 (0,23—0,37)	40,3 (29,68—52,38)	197,3 (127,82—289,88)	4,16 (3,51—4,91)
3	33 (23—46)	0,81 (0,76—0,85)	0,19 (0,15—0,24)	30,0 (20,21—42,29)	156,9 (98,13—237,51)	4,72 (4,27—5,20)

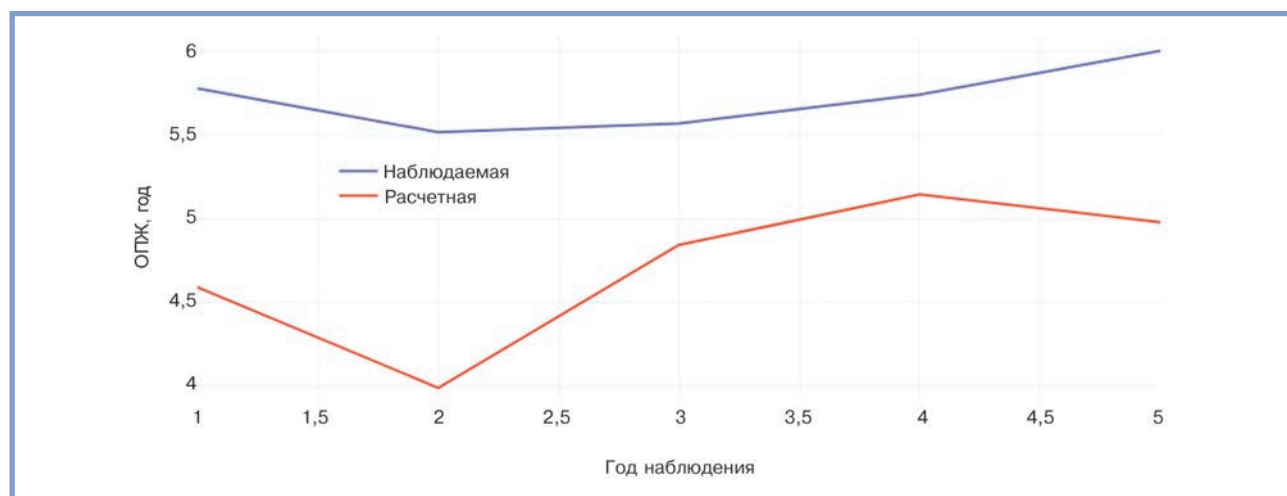


Рис. 7. График медианы ОПЖ.

Синяя кривая — при имплантации устройства МСС и оранжевая кривая — гипотетически без имплантации устройства МСС в наблюдаемой группе

Fig. 7. Median of life expectancy:

orange curve — with implantation of cardiac contractility modulation devices, blue curve — hypothetical value without implantation of these devices, n=100 (p<0.001)

ходимо отметить, что все пациенты находились на максимально возможной ОМТ ХСН минимум 3 мес на стабильных дозах препаратов, в связи с чем мы можем исключить воздействие медикаментозной терапии сердечной недостаточности на влияние ОПЖ.

Согласно данным американского ретроспективного анализа 5-летняя выживаемость больных СНнФВ составила 75,3% (с 2004 по 2009 г.) [2], что согласуется с материалами прогнозируемой выживаемости по шкале риска MAGGIC — 74,2% через 3 года в наблюдаемой группе пациентов в нашей работе. Фиксируемая выживаемость лиц с ХСНнФВ и ФП на фоне МСС через 3 года составила 82%. Наши расчетные данные по шкале риска MAGGIC также согласуются с результатами метаанализа 60 исследований с общим количеством — 1,5 млн пациентов, среди которых выживаемость через 1, 2, 5 лет соответственно составила 95,7% (95% ДИ 94,3—96,9), 86,5% (95% ДИ 85,4—87,6) и 72,6% (95% ДИ 67,0—76,6) [14].

Настоящая работа является крупнейшим одноцентровым исследованием применения Optimizer Smart в РФ, которая продемонстрировала, что использование МСС дополнительно к ОМТ у пациентов с ХСНнФВ и ФП является эффективным и безопасным методом лечения и увеличивает ОПЖ.

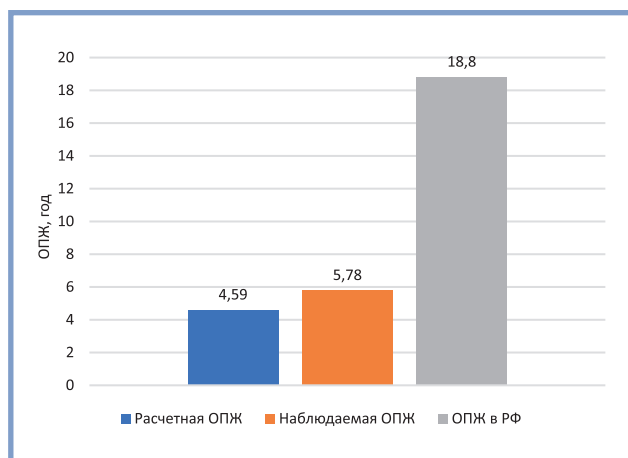


Рис. 8. Средняя ОПЖ, рассчитанная по MAGGIC (слева) для пациентов в исследовании, в обследуемой выборке после имплантации устройства МСС (в середине) и для совокупности людей, идентичной по половозрастной структуре без ХСН по данным Росстата.

Fig. 8. Mean life expectancy based on the MAGGIC risk score (left) for study patients, after implantation of cardiac contractility modulation devices (in the middle) and in age- and sex-adjusted population without CHF according to Rosstat data.

Заклучение

На основании полученных данных можно заключить, что имплантация устройства МСС у больных ХСНФВ и ФП может улучшить прогноз и повышает ОПЖ в такой сложной группе пациентов. Предлагаемый подход к вычис-

лению расчетной ОПЖ оправдан с этической точки зрения и позволяет с высокой надежностью подтвердить увеличение показателя на фоне МСС-терапии.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1858>
2. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, DeVore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-2486. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
3. Odotayo 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. *BMJ*. 2016;354:i4482. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>
4. Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Терешенко С.Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200.
5. Zhirova IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, Tereshchenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF registry. *Russian journal of cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4200>
6. Терешенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затеишичikov Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Машкеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Самко А.Н., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терешенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-374. Tereshchenko SN, Galayvich AS, Uskach TM, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk Yu AA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Gotye SV, Gupalo EM, Dovzhenko TV, Drapkina OM, Duplyakov DV, Zhirova IV, Zateishchikov DA, Kobalava ZhD, Kozioleva NA, Koroteev AV, Libis RA, Lopatin YuM, Mareev VYu, Mareev YuV, Matskeplishvili ST, Nasonova SN, Narusov OYu, Nedoshivin AO, Ovchinnikov AG, Orlova YaA, Perepetch NB, Samko AN, Saidova MA, Safiullina AA, Sitnikova MYu, Skvortsov AA, Skibitsky VV, Stukalova OV, Tarlovskaya EI, Tereshchenko AS, Chesnikova AI, Fomin IV, Shevchenko AO, Shaposhnik II, Sharia MA, Shlyakhto EV, Yavelov IS, Yakushin SS. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-374. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
7. Терешенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Саидова М.А., Голицын С.П., Гупало Е.М., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Сафиуллина А.А., Терешенко А.С., Стукалова О.В. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(3):6-76. Tereshchenko SN, Zhirova IV, Uskach TM, Saidova MA, Golitsyn SP, Gupalo EM, Nasonova SN, Narusov OYu, Safiullina AA, Tereshchenko AS, Stukalova OV. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiology (EAC) / National Society of Specialists in Myocardial Diseases and Heart Failure (NOISN) for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2020). *Eurasian heart Journal*. 2020;(3):6-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-6-76>
8. Немедикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. От интервенции к трансплантологии. Под ред. Акчурин П.С., Терешенко С.Н. М.: Яровейс; 2022;252-280. *Nemedikamentoznoe lechenie hronicheskoj serdечноj nedostatochnosti. Ot intervencii k transplantologii*. Pod red. Akchurina P.S., Tereshchenko S.N. M.: Jarovejs; 2022;252-280. (In Russ.).
9. Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschyk J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2922-2932. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12902>
10. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitter F, Stach K, Rudic B, Weiß C, Schimpf R, Papavasiliu T, Rouso B, Burkhoff D, Borggreffe M. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178>
11. 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>
12. Ускач Т.М., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Гришин И.Р., Аманатова В.А., Акчурин П.С., Терешенко С.Н. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):30-37. Uskach TM, Sapelnikov OV, Safiullina AA, Grishin IR, Amanatova VA, Akchurin RS, Tereshchenko SN. Implantation of a cardiac contractility modulator in chronic heart failure and atrial fibrillation, results of a 6-month follow-up of one hundred patients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(1):30-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-30-37>
13. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., Саидова М.А., Макеев М.И., Терешенко С.Н. Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):31-40. Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Makeev MI, Tereshchenko SN. Reverse myocardial remodeling against the background of modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;21(2):31-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2948>
14. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Аманатова В.А., Акчурин П.С., Терешенко С.Н. Эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: результаты 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1078-1084. Safiullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, Grishin IR, Cherkashin DI, Amanatova VA, Akchurin RS, Tereshchenko SN. Modulation efficiency of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: results of a 12-month follow-up. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(9):1078-1084. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201840>

14. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306-1325. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1594>
15. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1404-1413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337>
16. Приложение №1 приказа Росстата №261 от 5 июля 2013 г. Об утверждении методик расчета показателей для оперативной оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Prilozhenie №1 prikaza Rosstata №261 ot 5 ijulja 2013 goda Ob utverzhdenii metodik rascheta pokazatelej dlja operativnoj ocenki jeffektivnosti dejatel'nosti organov ispolnitel'noj vlasti sub#ektov Rossijskoj Federacii. (In Russ.). <https://docs.cntd.ru/document/499033661>
17. Андреев Е., Жданов Д., Ясильонис Д. Доверительное оценивание демографических коэффициентов на примере коэффициентов смертности. *Демографическое обозрение*. 2015;2(1):24-55. Andreev E, Zhdanov D, Jasilionis D. Confidential Estimation of Demographic Coefficients on the Example of Mortality Rates. *Demograficheskoye obozreniye*. 2015;2(1):24-55. (In Russ.).
18. Денисенко М.Б. *Вопросы изучения смертности населения малых территорий. Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогнозы*. Под ред. Денисенко М.Б., Бахметовой Г.Ш. М.: Макс Пресс; 2007. Denisenko M.B. *Voprosy izucheniya smernosti naselenija malyh territorij. Smernost' naselenija: tendencii, metody izucheniya, prognozy*. Pod red. Denisenko M.B., Bahmetovoj G.Sh. M.: Maks Press; 2007. (In Russ.).

Поступила 28.12.2022

Received 28.12.2022

Принята к печати 16.01.2023

Accepted 16.01.2023

Результаты применения комбинированной методики остеосинтеза грудины у пациентов с высоким риском постстернотомных осложнений

© И.Г. КАРПЕНКО, А.Н. ЛИШУК, А.Н. КОЛТУНОВ, М.Е. СЕМЕНОВ, С.Р. ШОГЕНОВА, Г.А. ЕСИОН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, г. о. Красногорск, Московская обл., Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты применения модифицированной комбинированной методики с использованием хомутов системы ZipFix с целью снижения частоты возникновения осложнений послеоперационной раны у пациентов с высоким риском развития постстернотомных осложнений после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование включено 202 пациента, проходивших кардиохирургическое лечение с 2015 по 2018 г., разделенных на две группы: 1-я группа — 119 пациентов, которым выполнена стандартная методика остеосинтеза с применением стальной проволоки, 2-я группа — 83 пациента, которым применялась комбинированная методика остеосинтеза с использованием хомутов системы ZipFix. В исследовании оценивали развитие послеоперационных раневых осложнений таких, как поверхностная и глубокая раневая инфекция, нестабильность грудины, диастаз грудины с последующим реостеосинтезом; с позиции неблагоприятных осложнений хирургического лечения — летальный исход, острое нарушение мозгового кровообращения, продолжающееся послеоперационное кровотечение, пневмоторакс.

Результаты. По результатам исследования в группе комбинированной методики остеосинтеза грудины с применением хомутов ZipFix (2-я группа) по сравнению со стандартной методикой остеосинтеза с использованием стальной проволоки (1-я группа) отмечается достоверное снижение частоты развития расхождения краев послеоперационной раны ($p < 0,05$), частоты возникновения поверхностной раневой инфекции без вовлечения кости грудины ($p < 0,001$), частоты возникновения глубокой раневой инфекции с вовлечением кости грудины ($p < 0,05$), частоты возникновения нестабильности грудины ($p < 0,001$), а также частоты возникновения значимых диастазов грудины, требующих проведения операции реостеосинтеза грудины ($p < 0,05$).

Выводы. Модифицированная комбинированная методика с применением хомутов системы ZipFix продемонстрировала свою эффективность, позволив значимо снизить частоту постстернотомных осложнений после проведенного кардиохирургического лечения у пациентов с высоким риском их развития.

Ключевые слова: срединная стернотомия, остеосинтез грудины, диастаз грудины, ZipFix.

Информация об авторах:

Карпенко И.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6029-1159>

Лишук А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0285-5486>

Колтунов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4331-4504>

Семенов М.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6367-7607>

Шогенова С.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-5366-2428>

Есион Г.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4455-0357>

Автор ответственный за переписку: Карпенко И.Г. — e-mail: ikarpenko86@yandex.ru

Как цитировать:

Карпенко И.Г., Лишук А.Н., Колтунов А.Н., Семенов М.Е., Шогенова С.Р., Есион Г.А. Результаты применения комбинированной методики остеосинтеза грудины у пациентов с высоким риском постстернотомных осложнений. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):49–54. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801149>

Combined technique of sternal closure in patients with high risk of post-sternotomy complications

© I.G. KARPENKO, A.N. LISCHUK, A.N. KOLTUNOV, M.E. SEMENOV, S.R. SHOGENOVA, G.A. ESION

National Medical Research Center of High Medical Technologies — Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the impact of combined technique of sternal closure with ZipFix system in the incidence of postoperative wound complications in patients with high risk of post-sternotomy complications.

Material and methods. The study included 202 patients between 2015 and 2018 divided into 2 groups: group 1 — 119 patients who underwent standard sternal closure (steel wire), group 2 — 83 patients who underwent combined sternal closure. We analyzed

postoperative local complications such as superficial and deep sternal wound infection, instability of the sternum and sternal dehiscence with subsequent redo osteosynthesis. Moreover, we assessed mortality, incidence of stroke, postoperative bleeding and pneumothorax.

Results. Combined technique of sternal closure with ZipFix system was followed by significantly lower incidence of postoperative wound dehiscence ($p<0.05$), superficial sternal wound infection ($p<0.001$), deep wound infection ($p<0.05$), sternal instability ($p<0.001$) and major sternal dehiscence requiring redo osteosynthesis ($p<0.05$).

Conclusion. The modified technique with ZipFix system was effective and significantly reduced the incidence of post-sternotomy complications in high-risk patients.

Keywords: median sternotomy, sternal closure, sternal dehiscence, ZipFix.

Information about the authors:

Karpenko I.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6029-1159>

Lishchuk A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0285-5486>

Koltunov A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4331-4504>

Semenov M.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6367-7607>

Shogenova S.R. — <https://orcid.org/0000-0001-5366-2428>

Esion G.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4455-0357>

Corresponding author: Karpenko I.G. — e-mail: ikarpenko86@yandex.ru

To cite this article:

Karpenko IG, Lishchuk AN, Koltunov AN, Semenov ME, Shogenova SR, Esion GA. Combined technique of sternal closure in patients with high risk of post-sternotomy complications. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):49–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801149>

Введение

Несмотря на широкое внедрение в кардиохирургическую практику миниинвазивных методик, продольная срединная стернотомия остается основным хирургическим доступом при операциях на сердце. Осложнения, связанные с продольной срединной стернотомией, по мнению разных авторов, достигают 14,3% [1–4]. При этом, если возникает постстернотомный медиастинит, то смертность в данной группе пациентов может составлять 47% [5]. Стоит отметить, что при наличии факторов риска количество осложнений после продольной срединной стернотомии значительно увеличивается [4]. Пациенты, у которых наблюдаются от 2 и более факторов риска, входят в группу высокого риска развития осложнений после продольной срединной стернотомии.

Существует множество методик первичного остеосинтеза грудины, однако наиболее распространенным и часто применяемым методом остается остеосинтез стальной проволокой. Это связано с тем, что появившиеся за последние десятилетия новые методики остеосинтеза грудины (нитиноловые скобы, титановые пластины, кабельные системы и т.д.) демонстрируют четкую тенденцию: чем выше эффективность, тем выше их стоимость, трудоемкость, а следовательно, они не могут конкурировать с остеосинтезом стальной проволокой в рутинной практике, и широко не применяются.

В своем исследовании, руководствуясь использованием положений системы менеджмента качества, соответствующих потребностям пациентов и повышения их удовлетворенности [6], мы решили с помощью комбинирования нескольких методик остеосинтеза нивелировать слабые стороны каждой из методик и потенцировать их сильные стороны. Для комбинации методик остеосинтеза грудины мы остановили выбор на стальной проволоке и хомутах из полиэфир-

фиркетона — Synthes ZipFix (DePuy Synthes, Швейцария). Выбор обусловлен такими факторами применения данных хомутов, как простота применения, скорость наложения швов, высокая эффективность по сравнению с применением стальной проволоки, наличие специального инструмента для затягивания хомутов, позволяющего избежать как перетягивания, так и недостаточного зажима хомутов (минимизация влияния опыта и квалификации хирурга на эффективность методики). По данным литературы, такая система остеосинтеза обеспечивает меньший эффект прорезывания кости по сравнению со стальной проволокой и лучшие результаты заживления костной ткани [7, 8]. Также в исследованиях отмечено снижение болевого синдрома и уменьшения сроков госпитализации пациентов в группах, в которых применяли данную методику [9, 10].

Материал и методы

Объектом исследования стали 202 пациента, оперированных в Центре кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России в период с 2015 по 2018 г. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты, которым выполнена стандартная техника остеосинтеза с помощью стальной проволоки (119 пациентов), 2-я группа — пациенты, которым выполнена модифицированная комбинированная техника остеосинтеза с применением хомутов ZipFix (83 пациента). Срок наблюдения пациентов составил от 6 до 36 мес.

В исследование включены пациенты с высоким риском развития осложнений после продольной срединной стернотомии. Изучались непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения.

В оценке проведенного оперативного вмешательства учитывались время искусственного кровообращения, время

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах
Table 1. Clinical characteristics of patients in both groups

Фактор риска развития осложнений	Количество пациентов, n (%)	
	1-я группа	2-я группа
ИМТ >30кг/м ²	103 (86,6)	70 (84,3)
Сахарный диабет	39 (32,7)	29 (34,9)
ХОБЛ	45 (37,8)	38 (45,8)
Хроническая болезнь почек стадии IIIA и выше	16 (13,4)	9 (10,8)
Повторные операции	12 (10,1)	9 (10,8)
Снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%	48 (40,3)	49 (59)
Онкологический процесс	12 (10,1)	10 (12)
Состояние после ОНМК с неврологическими нарушениями	23 (19,3)	12 (14,5)
Длительная терапия глюкокортикостероидами	3 (2,5)	1 (1,2)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.
Note. BMI — body mass index; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; ONMC — acute cerebrovascular accident.

ишемии миокарда, операции без искусственного кровообращения.

Оценивались следующие признаки в послеоперационном периоде: послеоперационное кровотечение, нестабильность грудины, поверхностная и глубокая раневая инфекция, реостеосинтез грудины, летальный исход.

К факторам риска развития осложнений отнесены следующие предоперационные факторы: ожирение (ИМТ свыше 30 кг/м²), сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек стадии IIIA и выше, повторные операции, снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%, хроническая сердечная недостаточность, онкологический процесс, состояние после нарушения мозгового кровообращения с неврологическими нарушениями, длительная терапия глюкокортикостероидами.

Общая характеристика пациентов

В 1-ю группу включено 119 пациентов: 86 (72,3%) мужчин, 33 (27,7%) женщины. Средний возраст в группе составил 71,4±5,8 года, минимальный возраст — 60 лет, максимальный — 86 лет.

Во 2-ю группу включено 83 пациента: 51 (61,4%) мужчина, 32 (38,6%) женщины. Средний возраст в группе составил 69,9±4,5 года, минимальный возраст — 63 года, максимальный — 82 года.

Клиническая характеристика пациентов проанализирована в соответствии с предоперационными факторами риска развития осложнений после продольной срединной стернотомии. Данные клинической характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по основному заболеванию, сопутствующим патологиям, демографическим и клиническим характеристикам, а также осложнениям основного заболевания.

В 1-й группе выполнено 77 (64,7%) операций изолированных аортокоронарных шунтирований (АКШ) с или без маммарно-коронарного шунтирования (МКШ), 18 (15,1%) сочетанных операций АКШ + протезирования клапанов, 22 (18,5%) операций протезирования клапанов сердца, других операций — 2 (1,7%).

Во 2-й группе выполнено 52 (62,7%) вмешательства изолированных АКШ с или без МКШ, 14 (16,8%) соче-

танных операций АКШ + протезирования клапанов, 15 (18,1%) операций — протезирования клапанов сердца, других операций — 2 (2,4%).

В 1-й группе средняя продолжительность искусственного кровообращения (ИК) составила 69,2±22,8 мин. Максимальное время ИК — 144 мин, минимальное — 34 мин. Время ишемии миокарда в среднем — 42,4±18,2 мин. Максимальное время ишемии — 111 мин, минимальное — 11 мин.

Во 2-й группе средняя продолжительность ИК составила 75,8±33,9 мин. Максимальное время ИК — 220 мин, минимальное — 30 мин. Время ишемии миокарда в среднем — 46,4±22,0 мин. Максимальное время ишемии — 126 мин, минимальное — 19 мин.

Методы статистического анализа

При оценке результата лечения использовали статистические программы SPSS 23.0, Microsoft Excel 2013. Статистическая значимость различий для проверки гипотезы о связи 2 качественных признаков, в группах обследуемых, рассчитывалась непараметрическими методами критерия χ^2 -квadrата с поправкой Йетса или точного критерия Фишера (если в клетках таблицы сопряженности 2×2 числа меньше 5). Анализ групп пациентов в динамике лечения выполняли с помощью парного критерия *t*-Стьюдента и парного критерия Вилкоксона. Для сравнения нескольких групп применяли однофакторный дисперсионный анализ. Исследование взаимосвязей производили посредством расчета коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Методика проведения оперативного пособия при стандартном остеосинтезе с помощью стальной проволоки (группа 1). Оперативное пособие выполнялось по стандартной схеме проведения операции с продольной срединной стернотомией, различия в методологии оперативного пособия начинались на этапе остеосинтеза, который отличался для исследуемых групп. Стандартный остеосинтез проводился методом наложения четырех 8-образных швов стальной проволокой размер 7 (9 Ph. Eur.): один трансстернальный шов на рукоятку грудины, один трансстернальный шов на рукоятку грудины и тело грудины, два парастернальных шва на тело грудины стальной проволокой (рис. 1).

Методика модифицированного комбинированного остеосинтеза грудины с применением хомутов ZipFix (2-я группа).

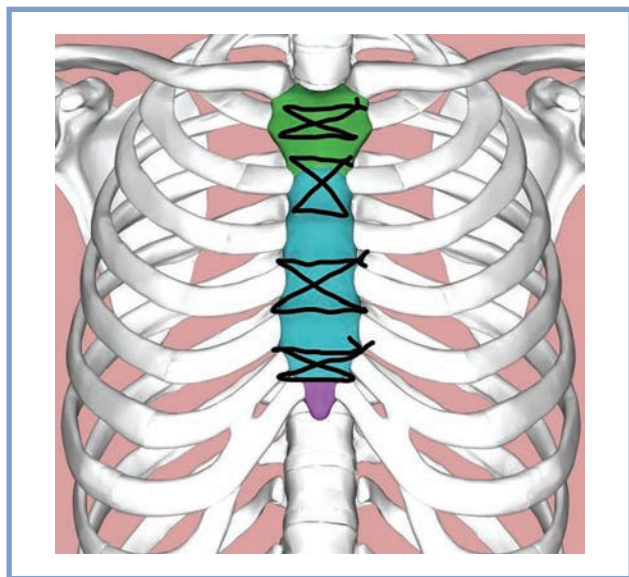


Рис. 1. Схема стандартного остеосинтеза с применением стальной проволоки.

Fig. 1. Scheme of standard osteosynthesis using steel wire.

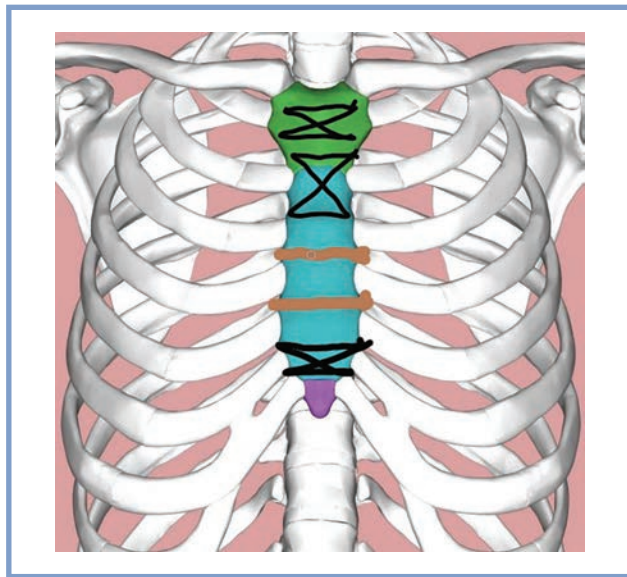


Рис. 2. Схема остеосинтеза модифицированной комбинированной методикой с применением хомутов ZipFix.

Fig. 2. Scheme of osteosynthesis using a modified technique with ZipFix system.

До этапа начала остеосинтеза методика проведения операции соответствовала стандартной методике проведения оперативного пособия.

Для исследования модифицирован стандартный способ применения хомутов ZipFix. Учитывая данные литературы [10—15], было модифицировано следующее:

1. Учитывая отсутствие преимуществ в прочности швов хомутами по сравнению со стальной проволокой в области рукоятки грудины, было принято решение о сохранении 2 трансстернальных 8-образных швов стальной проволокой размер 7 (9 Ph. Eur.) как в стандартной методике остеосинтеза с применением стальной проволоки.

2. Затем накладывались 2 парастернальных шва хомутами ZipFix на тело грудины в III и IV межреберье.

3. При наложении швов хомутами ZipFix на V и VI межреберье, учитывая их большую ширину, хомуты не примыкали к кости плотно, также примыкание к телу грудины не происходило под прямым углом. В указанных выше исследованиях отмечено преимущество по прочности парастернальных швов стальной проволокой над швами хомутами ZipFix в указанной области. Учитывая эти данные, принято решение о сохранении 1 парастернального 8-образного шва стальной проволокой размер 7 (9 Ph. Eur.) как в стандартной методике (рис. 2).

4. Добавление одного 8-образного шва нитью лавсан 0 на область мечевидного отростка.

5. Формирование с помощью электрокоагуляции «дорожек» под область наложения швов хомутами ZipFix (рис. 3).

6. Опускание головки хомута в сформированное «ложе» в межреберье.

Результаты

Оценка хирургического лечения рассматривалась с позиции осложнений в области послеоперационной раны: по-

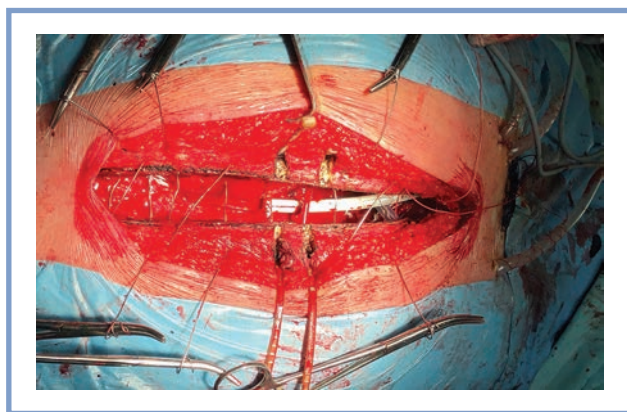


Рис. 3. Вид операционной раны после наложения швов и формирования «дорожек» под хомуты ZipFix.

Fig. 3. Surgical wound after suturing and preparing «tracks» for ZipFix clamps.

верхностная и глубокая раневая инфекция, нестабильность грудины, диастаз грудины с последующим реостеосинтезом и с позиции неблагоприятных осложнений хирургического лечения: летальный исход, острое нарушение мозгового кровообращения, продолжающееся послеоперационное кровотечение, пневмоторакс (табл. 2).

При сравнительном анализе результатов хирургического лечения и развития осложнений в области послеоперационной раны между 2-й группой (комбинированная методика остеосинтеза грудины с применением хомутов ZipFix) и 1-й группой (osteosynthesis стандартной методикой) отмечено достоверное снижение частоты возникновения поверхностной раневой инфекции ($p < 0,001$), глубокой раневой инфекции ($p < 0,05$), частоты возникновения нестабильности грудины ($p < 0,001$), а также частоты возникновения значимых диастазов грудины, требующих проведения операции реостеосинтеза грудины ($p < 0,05$) во 2-й группе.

Таблица 2. Сравнение результатов и частоты развития осложнений в исследуемых группах
Table 2. Results and incidence of complications in both groups

Признак	1-я группа, n=119 (%)	2-я группа, n=83 (%)	p (значение)
Поверхностная раневая инфекция	47 (39,5)	1 (1,2)	p<0,001
Расхождение краев раны без вовлечения подкожно-жировой клетчатки	8 (6,7)	0 (0)	p<0,05
Поверхностная раневая инфекция с вовлечением подкожно-жировой клетчатки	39 (32,8)	1 (1,2)	p<0,001
Глубокая раневая инфекция с вовлечением кости грудины	9 (7,6)	0 (0)	p<0,05
Нестабильность грудины	17 (14,3)	0 (0)	p<0,001
Диастаз грудины с реостеосинтезом	7 (5,9)	0 (0)	p<0,05
Пневмоторакс	7 (5,9)	3 (3,6)	p>0,5
Послеоперационное кровотечение	2 (1,7)	0 (0)	p>0,5
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (2,5)	2 (2,4)	p>0,5
Летальный исход	3 (2,5)	2 (2,4)	p>0,5

При сравнительном анализе частоты развития осложнений, не связанных с послеоперационной раной, не отмечено достоверных различий между анализируемыми группами: пневмоторакс ($p>0,5$), послеоперационные кровотечения ($p>0,5$), послеоперационное острое нарушение мозгового кровообращения ($p>0,5$), частота развития летальных исходов ($p>0,5$).

Выводы

1. Применение модифицированной комбинированной методики остеосинтеза грудины с использованием хомутов ZipFix у пациентов с высоким риском развития осложнений после продольной срединной стернотомии отмечается достоверное уменьшение количества

таких постстернотомных осложнений, как поверхностная и глубокая раневые инфекции, нестабильность грудины, а также возникновения значимых диастазов грудины, требующих проведения операции реостеосинтеза грудины по сравнению со стандартной методикой остеосинтеза с помощью стальной проволоки. В отдаленном периоде специфических осложнений применения данной методики не отмечено.

2. Модифицированная комбинированная методика с применением хомутов системы ZipFix продемонстрировала эффективность, позволив снизить частоту возникновения постстернотомных осложнений у пациентов с высоким риском развития осложнений.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кохан Е.П., Александров А.С., Шандуренко И.Н., Кохан Е.В. Послеоперационные раневые осложнения в кардиохирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):148-153. Kokhan EP, Aleksandrov AS, Shandurenko IN, Kokhan EV. Postoperative wound complications in cardiothoracic surgery. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2014;20(1):148-153. (In Russ.).
2. Heilmann C, Stahl R, Schneider C, Sukhodolya T. Wound complications after median sternotomy: a single-centre study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;16(5):643-648. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs554>
3. Morgante A, Romeo F. Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. *Il Giornale di chirurgia*. 2017;38(1):33-36.
4. Song DH, Lohman RF, Renucci JD, Jeevanandam V, Raman J. Primary sternal plating in high-risk patients mediastinitis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;26(2):367-372. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.04.038>
5. Graf K, Ott E, Vonberg R-P, et al. Economic aspects of deep sternal wound infections. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;37(4):893-896. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.10.005>
6. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. Новые требования к внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности: пути и инструменты их реализации в многопрофильном стационаре. Содержание и основные результаты производственных процессов военного госпиталя (сообщение четвертое). *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;4(4):71-79.
7. Franco S, Herrera AM, Atehortua M, Vélez L, Botero J, Jaramillo JS, J Vélez JF, Fernández H. Use of steel bands in sternotomy closure: implications in high-risk cardiac surgical population. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2008;8(2):200-205. <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.188136>
8. Grapow MT, Melly LF, Eckstein FS, Reuthebuch OT. A new cable-tie based sternal closure system: description of the device, technique of implantation and first clinical evaluation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2012;7:59. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-59>
9. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П., Скворцов А.А., Галеев Н.А. Влияние методики фиксации грудины после кардиохирургических операций на выраженность болевого синдрома. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2016;3:65-73. Charchyan ER, Stepanenko AB, Gens AP, Skvortsov AA, Galeev NA. The effect of the sternal closure techniques on pain severity after cardiac surgery. *Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo*. 2016;3:65-73. (In Russ.).
10. Nezafati P, Shomali A, Kahrom M, Tehrani OS, Dianatkah M, Nezafati MH. ZipFix versus conventional sternal closure: one-year follow-up. *Heart, Lung & Circulation*. 2019;28(3):443-449. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.01.010>

11. Dhir U, Kumar A, Saklani R, Jain V. Post-Surgical Outcomes After Sternal Closure Using Zipfix Band and Steel Wires. *International Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2020;6(6):85-89. <https://doi.org/10.11648/j.ijcts.20200606.15>
12. Elfström A, Grunditz A. Evaluation of Sternum Closure Techniques Using Finite Element Analysis. Master Thesis in Medical Engineering. *The Royal Institute of Technology*. 2013. <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:631384/FULLTEXT01.pdf>
13. Marasco SF, Fuller L, Zimmet A, McGiffin D, Seitz M, Chang S. Prospective randomized controlled trial of polymer cable ties versus standard wire closure of midline sternotomy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(4):1589-1595. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.025>
14. McGregor WE, Trumble DR, Magovern JA. Mechanical analysis of midline sternotomy wound closure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;117(6):1144-1150. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(99\)70251-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70251-5)
15. Stelly MM, Rodning CB, Stelly TC. Reduction in deep sternal wound infection with use of a peristernal cable-tie closure system: a retrospective case series. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015;10(1):166. <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0378-7>

Поступила 19.12.2022

Received 19.12.2022

Принята к печати 20.01.2023

Accepted 20.01.2023

Прогностическое значение маркеров раннего сосудистого старения по данным объемной сфигмографии в популяционной выборке взрослого городского населения. (По материалам исследования ЭССЕ-РФ в г. Томск)

© А.Р. ЗАИРОВА¹, А.Н. РОГОЗА¹, Е.В. ОШЕПКОВА¹, Е.Б. ЯРОВАЯ^{2,3}, В.А. КУЦЕНКО^{2,3}, С.А. ШАЛЬНОВА³, И.А. ТРУБАЧЕВА⁴, В.Н. СЕРЕБРЯКОВА⁴, В.С. КАВЕШНИКОВ⁴, С.А. БОЙЦОВ¹

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

²ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактики медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Сформировать маркеры раннего сосудистого старения (РСС) по показателю жесткости аорты и крупных магистральных артерий САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и изучить их прогностическую значимость в отношении сердечно-сосудистых событий (ССС) в популяционной выборке взрослого городского населения (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, Томск).

Материал и методы. Обследована популяционная выборка из 1342 человек (543 мужчины и 799 женщин) в возрасте 25—64 (47,3±11,6) лет, которым в рамках исследования ЭССЕ-РФ в Томске проведено определение показателя САVI методом объемной сфигмографии. СССР регистрировали в ходе проспективного наблюдения (в среднем 4,7 года). Выполнен сравнительный анализ нескольких маркеров РСС в отношении прогнозирования первичной комбинированной (ПК) конечной точки (КТ) — смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, а также вторичной комбинированной (ВК) — все СССР КТ.

Результаты. Проанализированы маркеры РСС-56, РСС-65, РСС-84 и РСС-97,5, формируемые при превышении 56, 65, 84 и 97,5 перцентилей распределения значения САVI в различных возрастных диапазонах обследованной популяционной выборки, а также маркер РСС-VS в виде превышения показателя «сосудистый возраст» (по данным прибора VaSera VS-1500, Fukuda Denshi, Япония) над хронологическим. В многофакторном прогнозе (модель Кокса) с учетом пола, возраста, наличия ожирения, табакокурения, артериальной гипертонии, сахарного диабета, дислипидемии независимую прогностическую ценность для ПК КТ сохраняют маркеры РСС — 65 отношение рисков (ОР) 3,38 (1,16—9,79, $p=0,025$), РСС — 97,5 ОР 4,87 (1,07—22,14, $p=0,041$) и РСС-VS ОР 5,16 (1,4—19,03, $p=0,014$), а для ВК КТ — РСС — 97,5 ОР 3,59 (1,1—11,69, $p=0,034$).

Заключение. В популяционных исследованиях для определения групп очень высокого риска среди лиц 55 лет и старше без инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе, а также при построении новых многофакторных прогностических моделей может быть рекомендован маркер РСС, формируемый по результатам объемной сфигмографии в виде превышения 97,5 перцентилей, зависящего от возраста референсных значений показателя САVI, который обладает высокой точностью прогноза СССР (до 95%). При необходимости оценки с оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности индивидуального прогноза СССР в клинической практике и при диспансерных осмотрах для выявления лиц высокого риска более перспективно применение маркера РСС в виде превышения 65 перцентилей САVI или превышения показателя «сосудистый возраст» над хронологическим.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, объемная сфигмография, артериальная жесткость, раннее сосудистое старение, прогноз, сердечно-сосудистые события.

Информация об авторах:

Заирова А.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8800-1160>

Рогоза А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>

Ошепкова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4534-9890>

Яровая Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Куценко В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

Шальнова С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>

Трубачева И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Серебрякова В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-9265-708X>

Кавешников В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0211-4525>

Бойцов С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Автор, ответственный за переписку: Заирова А.Р. — e-mail: zairova.alsu@rambler.ru

Как цитировать:

Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ошепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Бойцов С.А. Прогностическое значение маркеров раннего сосудистого старения по данным объемной сфигмографии в популяционной выборке взрослого городского населения. (По материалам исследования ЭССЕ-РФ в г. Томск). *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):55–64. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801155>

Prognostic markers of early vascular aging according to volumetric sphygmography in adult urban population sample. (Based on the ESSE-RF study in Tomsk)

© A.R. ZAIROVA¹, A.N. ROGOZA¹, E.V. OSHCHEPKOVA¹, E.B. YAROVAYA^{2,3}, V.A. KUTSENKO^{2,3}, S.A. SHALNOVA³, I.A. TRUBACHEVA⁴, V.N. SEREBRYAKOVA⁴, V.S. KAVESHNIKOV⁴, S.A. BOYTISOV¹

¹Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

⁴Tomsk Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

Abstract

Objective. To form the markers of early vascular aging (EVA) based on parameter of arterial stiffness (CAVI, cardio-ankle vascular index) and to study their prognostic significance for cardiovascular events in adult population of Tomsk (ESSE-RF epidemiological study).

Material and methods. There were 342 people (543 men and 799 women) aged 25–64 (47.3±11.6) years. All ones underwent volumetric sphygmography for analysis of arterial stiffness (CAVI). Cardiovascular events were registered in prospective follow-up (mean 4.7 years). We analyzed several EVA markers regarding primary combined (mortality from cardiovascular diseases, non-fatal myocardial infarction or stroke) and secondary combined endpoints (all cardiovascular events).

Results. We assessed the markers EVA-56, EVA-65, EVA-84 and EVA-97.5 formed as excess of the 56th, 65th, 84th and 97,5th percentiles of CAVI distribution in different age ranges. Moreover, we analyzed EVA-VS as excess of «vascular age» (VaSera-1500) over chronological age. Multivariate Cox model involving gender, age, obesity, smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia confirmed prognostic value of EVA-65 (RR 3.38 95% CI 1.16–9.79, $p=0.025$), EVA-97.5 (RR 4.87, 95% CI 1.07–22.14, $p=0.041$) and EVA-VS (RR 5.16, 95% CI 1.4–19.03, $p=0.014$) for primary combined endpoint and EVA-97.5 (RR 3.59, 95% CI 1.1–11.69, $p=0.034$) for secondary combined endpoint.

Conclusion. EVA may be recommended in population studies to identify high-risk people among patients over 55 years old without previous myocardial infarction or stroke. The same is true for construction of new multivariate prognostic models. EVA is formed according to volumetric sphygmography data as excess of the 97,5th percentile of age-adjusted CAVI. EVA as excess of the 65th percentile of CAVI or excess of «vascular age» over chronological age is more promising for assessing individual prognosis of cardiovascular events in clinical practice and identifying high-risk persons.

Keywords: ESSE-RF, volumetric sphygmography, arterial stiffness, early vascular aging, prognosis, cardiovascular events.

Information about the authors:

Zairova A.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8800-1160>

Rogoza A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>

Oshchepkova E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4534-9890>

Yarovaya E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Kutsenko V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

Shalnova S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>

Trubacheva I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Serebryakova V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-9265-708X>

Kaveshnikov V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0211-4525>

Boytssov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Corresponding author: Zairova A.R. — e-mail: zairova.alsu@rambler.ru

To cite this article:

Zairova AR, Rogoza AN, Oshchepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, Trubacheva IA, Serebryakova VN, Kaveshnikov VS, Boytssov SA. Prognostic markers of early vascular aging according to volumetric sphygmography in adult urban population sample. (Based on the ESSE-RF study in Tomsk). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801155>

Введение

Вопросы раннего сосудистого старения (РСС) или EVA (*early vascular aging*) активно изучаются и обсуждаются в последние годы [1, 2]. Авторы концепции считают, что преждевременное старение сосудов может быть запрограммировано уже внутриутробно или в раннем постнатальном периоде за счет генетических и эпигенетических факторов, а также существенное влияние в последующем оказывают нездоровый образ жизни, неблагоприятные факторы окру-

жающей среды, стресс, нарушения углеводного и липидного обмена, артериальная гипертензия, хронический воспалительный процесс и другие патофизиологические механизмы [3].

Существуют разные подходы к оценке РСС — инструментальные и расчетные по различным параметрам и шкалам [2]. В основе классического варианта инструментальной оценки РСС лежит признание артериальной жесткости (АЖ) в качестве интегрального маркера структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки, свя-

занного с возрастом и другими факторами риска [1, 4]. Определение АЖ методом аппланационной тонометрии по показателю скорости пульсовой волны (СПВ) на каротидно-феморальном (кф) участке артериального русла является «золотым стандартом» [5, 6]. При этом предлагается считать признаком РСС превышение кфСПВ двух стандартных отклонений от средних значений или 97,5 перцентил референсных значений для соответствующего пола и возраста, полученных в конкретной популяции, или (при отсутствии подобных данных) эталонных нормативов в представительной выборке населения Европы — European Reference Values Collaboration [4, 7].

В настоящее время в программу работы многих приборов для оценки как АЖ, так и характеристик пульсовой волны разработчиками вводится показатель «сосудистый возраст», рассчитываемый по различным алгоритмам. Он особенно эффективен для мотивации пациентов к здоровому образу жизни и приверженности к лечению [8]. Один из вариантов определения «сосудистого возраста» на основе регистрации показателя жесткости аорты и магистральных артерий САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) реализован в аппарате объемной сфигмографии VaSera 1000 (1500) (Fukuda Denshi, Япония), который использовался в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в пяти регионах России [9].

Очевидно, что РСС повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в связи с чем актуально применение этого критерия при стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Показано, что показатель «сосудистый возраст» вместо хронологического приводит к повышению точности прогностических моделей [2].

Однако в настоящее время эксперты, в том числе и авторы концепции РСС, признают, что единый стандартизованный подход в вопросах как маркеров РСС, так и их прогностического значения отсутствует, вследствие чего необходимы популяционные исследования в этой области [2–4].

Цель работы — формирование ряда маркеров РСС, основанных на измерении показателя жесткости аорты и крупных магистральных артерий САVI и изучение их прогностической значимости в отношении сердечно-сосудистых событий (ССС) в популяционной выборке взрослого городского населения (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, Томск)

Материал и методы

Обследована популяционная выборка из 1379 человек в возрасте 25–64 лет, которым в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Томске было проведено исследование АЖ методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 [10]. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Централизованная обработка первичных данных в цифровом формате осуществлялась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. После контроля ка-

чества полученных сфигмограмм группа для анализа сократилась до 1348 человек.

Выполнено проспективное наблюдение за исходно сформированной выборкой, средний период которого составил 4,7 года (1716 дней). Достигнут необходимый отклик на исследование — в результате прямых и непрямых контактов с населением (обзванивание, амбулаторный прием, документы из отделений ЗАГСа, амбулаторных и стационарных медицинских учреждений) была получена информация в отношении 99% исходно обследованных лиц. На этом этапе из исследования выбыло 6 человек. Таким образом, в итоге проанализированы данные 1342 человек: 543 мужчин и 799 женщин, средний возраст которых составил $47,3 \pm 11,6$ года.

Изучены следующие показатели объемной сфигмографии: САVI (поскольку не выявлено значимых отличий между САVI справа и слева ($p > 0,3$), при анализе использовали их среднее значение) и «сосудистый возраст», рассчитываемый по оригинальной методике в диагностической системе аппарата Vasera 1500. Были сформированы 4 маркера РСС (РСС-56, РСС-65, РСС-84, РСС-97,5), в которых признаком РСС являлось превышение показателем САVI зависящих от возраста «отрезных» значений, причем последние определялись как 56; 65; 84; 97,5 перцентилей распределений данного параметра в соответствующих возрастных диапазонах обследованной выборки. Маркером РСС с использованием показателя «сосудистый возраст» (РСС-VS) являлось превышение среднего значения «сосудистого возраста», рассчитанного аппаратом справа и слева, над хронологическим возрастом пациента на момент исследования.

Для лиц старшей возрастной группы (55 лет и старше) проведена оценка чувствительности, специфичности и точности этих маркеров в отношении прогнозирования первичной комбинированной (ПК) — смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт — и вторичной комбинированной (ВК) КТ — все ССС: смерть от ССЗ, нефатальные ИМ, инсульт, госпитализация по поводу обострения ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, потребности в реваскуляризации.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в среде изучения данных R 4.1. Для непрерывных показателей вычислялся коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона, т.е. разность между выборочным средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для уни-modalного непрерывного параметра было $< 0,2$, то распределение считалось незначительно отклоняющимся от нормального, и параметр описывался средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Если эти условия нарушались, то распределение параметра считалось отклоняющимся от нормального и для него приводились медиана и интерквартильный размах [Me (Q25—Q75)]. Качественные показатели описаны абсолютными и относительными частотами (%). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров в зависимости от их типа распределения проводилась с использованием критерия Манна—Уитни, для дискретных — точного дву-

Таблица 1. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика обследованных лиц (n=1342) и частота КТ за период наблюдения
Table 1. Table 1. Clinical, instrumental and laboratory characteristics of people (n=1342) and incidence of endpoints throughout the follow-up period

Показатели	Общая группа, n=1342 (%)	Мужчины, n=543 (%)	Женщины, n=799 (%)	p, муж/жен
Возраст, лет	47,34±11,57	45,97±11,78	48,26±11,34	0,001
ИМТ, кг/м ²	27,91±5,58	27,50±4,72	28,20±6,08	0,208
Ожирение, ИМТ ≥30	429 (32,0)	150 (27,6)	279 (34,9)	0,005
Курение	544 (40,5)	360 (66,3)	184 (23,0)	0,000
САД, мм рт.ст.	140,44±20,14	143,74±18,45	138,20±20,93	0,000
ДАД, мм рт.ст.	88,02±12,70	90,17±12,99	86,56±12,30	0,000
ПАД, мм рт.ст.	52,42±10,82	53,57±9,55	51,64±11,54	0,000
САVI	7,25±1,35	7,44±1,37	7,11±1,32	0,000
«Сосудистый возраст», лет	43,38±16,63	43,76±16,53	43,12±16,71	0,472
ОХС, ммоль/л	5,75±1,23	5,60±1,26	5,85±1,21	0,000
↑ОХС	935 (70,4)	352 (64,9)	583 (74,1)	0,000
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,74±1,05	3,68±1,04	3,78±1,06	0,147
↑ХС ЛПНП	988 (74,3)	402 (74,2)	586 (74,5)	0,949
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,43±0,34	1,30±0,31	1,52±0,32	0,000
↓ХС ЛПВП	199 (15,0)	79 (14,6)	120 (15,2)	0,755
ТГ, ммоль/л	1,28 [0,92; 1,77]	1,34 [0,95; 1,90]	1,23 [0,90; 1,70]	0,003
↑ТГ	364 (27,1)	168 (30,9)	196 (24,5)	0,010
Глюкоза, ммоль/л	5,22 [4,90; 5,77]	5,28 [4,94; 5,85]	5,19 [4,89; 5,73]	0,013
СД	146 (10,9)	47 (8,7)	99 (12,4)	0,032
↑Глюкоза	217 (16,2)	97 (17,9)	120 (15,0)	0,188
СРБ, мг/л	0,15 [0,07; 0,33]	0,14 [0,07; 0,30]	0,16 [0,07; 0,36]	0,020
АГ	931 (69,4)	403 (74,2)	528 (66,1)	0,002
Лечение АГ	443 (33,0)	149 (27,4)	294 (36,8)	0,000
ИБС	242 (18,0)	80 (14,7)	162 (20,3)	0,011
ССО в анамнезе	52 (3,9)	29 (5,3)	23 (2,9)	0,030
Смерть от всех причин	37 (2,8)	25 (4,6)	12 (1,5)	0,001
Смерть от ССЗ	15 (1,1)	10 (1,8)	5 (0,6)	0,06
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, инсульт	36 (2,7)	21 (3,9)	15 (1,9)	0,037
Все ССС	76 (5,7)	37 (6,8)	39 (4,9)	0,149

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, медианы и интерквартильного размаха; дискретные величины представлены в формате «n (%)». Для дискретных величин использован точный тест Фишера, для непрерывных — критерий Манна—Уитни.

↑ОХС — ≥5 ммоль/л; ↑ХС ЛПНП — ≥3,0 ммоль/л; ↓ХС ЛПВП — <1,0 или 1,2 ммоль/л (м/ж); ↑ТГ — ≥1,7 ммоль/л; ↑Глюкоза — ≥6,1 ммоль/л.

ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — тиреоглобулин; СД — сахарный диабет; СРБ — С-реактивный белок; АГ — артериальная гипертензия (установленный диагноз) и/или АД ≥140/90 мм рт.ст.; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССО — сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда (ИМ) и/или инсульт в анамнезе; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистые события.

Note. Data are presented as $M \pm SD$, median and interquartile range; discrete values are presented in the format «n (%)». For discrete values, Fisher's exact test was used; for continuous values, the Mann—Whitney test was used. ↑OHS — ≥5 mmol/l; ↑LDL cholesterol — ≥3.0 mmol/l; ↓HDL cholesterol — <1.0 or 1.2 mmol/l (m/f); ↑TG — ≥1.7 mmol/l; ↑Glucose — ≥6.1 mmol/l; AH — arterial hypertension (established diagnosis) and/or blood pressure ≥140/90 mm Hg. Art.; IHD — established diagnosis; smoking — smoked and/or smokes; CVC — cardiovascular complications: myocardial infarction (MI) and/or stroke in history; DM — diabetes mellitus (established diagnosis); CVD — cardiovascular diseases; CCC, cardiovascular events; hypertension therapy — taking antihypertensive drugs; BMI — body mass index; SBP, systolic blood pressure; PAP — pulse arterial pressure; DBP, diastolic blood pressure; CAVI, cardio-ankle vascular index; THC — total cholesterol; LDL cholesterol — low density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol — high density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; IHD — ischemic heart disease.

стороннего критерия Фишера. Оценивалась значимость площади (AUC) под ROC-кривой (AUC ROC). При применении ROC-анализа оптимальным отрезным значением считалось то, при котором чувствительность была наиболее близка к специфичности. Ассоциации между показателем САVI и другими факторами риска с выявлением КТ двух видов определялись с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. Оценка квантилей в табл. 5 проводилась при помощи квантильной регрессии. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика обследованных лиц популяционной выборки представлена в табл. 1.

В обследованной выборке выявлена высокая частота факторов риска ССЗ: ожирение (32%), курение (40%), гиперхолестеринемия (70%). Наличие АГ выявлено у 69% обследованных, ИБС — у 18% и сахарный диабет (СД) — у 11% больных. Мужчины оказались значимо моложе женщин по хронологическому возрасту, однако «сосудистый возраст» у женщин и мужчин не отличался, а индекс жесткости СА-

Таблица 2. Распределение первичных и вторичных комбинированных КТ в разных возрастных группах обследованных лиц (n=1290)
Table 2. Distribution of primary and secondary composite endpoints in different age groups (n=1290)

Возрастные группы (годы)	Количество человек (n)	Число ПК КТ, n (%)	Число ВК КТ, n (%)
25–34	262	1 (0,4)	1 (0,4)
35–44	241	3 (1,2)	4 (1,7)
45–54	362	8 (2,2)	17 (4,7)
55 лет и старше	425	18 (4,2)	42 (9,9)
25–64	1290	30(2,3)	64(5,0)

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ПК — первичная комбинированная; ВК — вторичная комбинированная; КТ — конечная точка.

Note. Here and in Table 4, 5: PC — primary combined; VK — secondary combined; CT — is the end point.

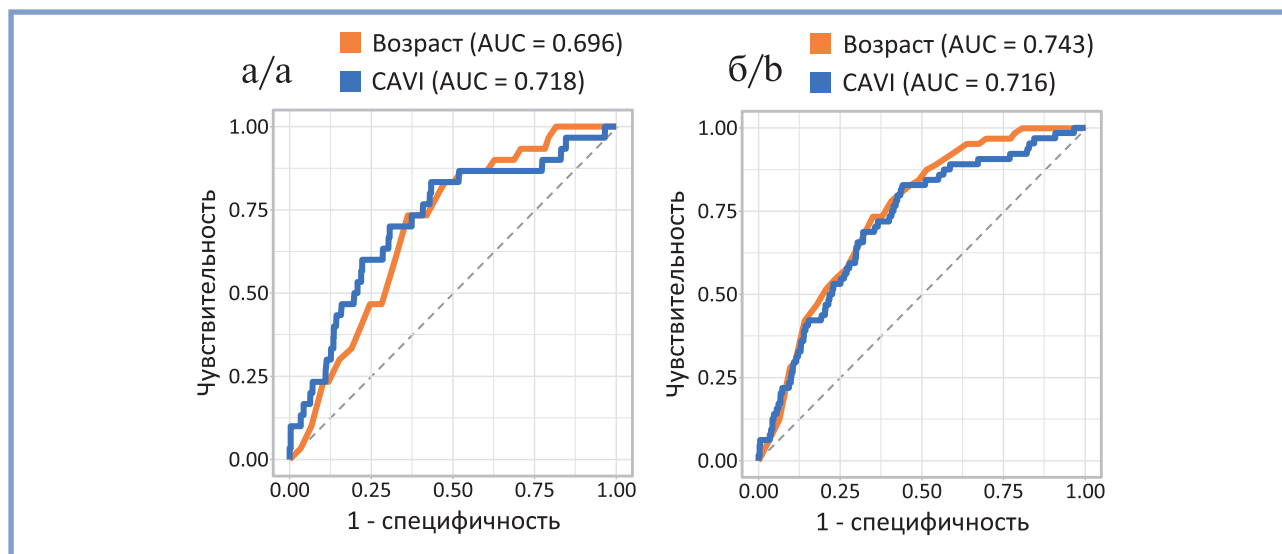


Рис. 1. ROC-кривые хронологического возраста и показателя CAVI для первичной комбинированной (а) и вторичной комбинированной (б) КТ.

Fig. 1. Fig. 1. ROC curves for chronological age and CAVI for primary (a) and secondary composite (b) endpoints.

VI у мужчин был значимо выше ($p=0,000$), как и уровень АД ($p=0,000$). У мужчин также чаще отмечалось курение, гипертриглицеридемия, АГ и ССО в анамнезе, а у женщин чаще наблюдалось ожирение, гиперхолестеринемия, наличие ИБС и СД. В течение периода наблюдения у мужчин значимо чаще зарегистрирована смерть от всех причин, смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или инсульт. Однако по общему количеству ССС мужчины и женщины значимо не отличались.

Перенесенный инфаркт миокарда или инсульт традиционно ассоциируются с повышением риска развития ССС, что нашло подтверждение и в нашем исследовании. Частота регистрации первичной КТ у лиц с ССО (ИМ и/или инсультом в анамнезе) в сравнении с лицами без ССО возрастала с 2,3 до 11,5% ($p=0,0003$), а вторичной КТ — с 5 до 23% ($p=0,0000$). Таким образом, наличие ССО в анамнезе может быть основным прогностическим маркером в выявлении лиц очень высокого риска ССС в обследованной популяционной выборке. Для дальнейшего анализа и определения прогностической значимости маркеров РСС была сформирована группа из 1290 человек без ССО в анамнезе, у которых число первичных КТ за период наблюдения составило 30 (2,3%), из них смерть от ССЗ — 11, нефатальный ИМ — 11, инсульт — 8, вторичных КТ — 64 (5,0%) без значимого различия частот выявления у мужчин и женщин,

в связи с чем анализ проводился без разделения по половому признаку. Распределение КТ в разных возрастных группах представлено в табл. 2.

Учитывая достаточное для анализа число КТ лишь в старшей возрастной группе (55 лет и старше), прогностическое значение показателей РСС изучалось только в этой возрастной категории. Дополнительным подтверждением необходимости акцентировать внимание на лицах старшего возраста явились результаты проведенного ROC-анализа с нахождением «отрезной точки» по хронологическому возрасту, разделяющей лиц с наличием и отсутствием ССС за период наблюдения, равный 54 годам для ПК КТ («площадь под кривой-AUC» — 0,696, чувствительность — 60%, специфичность — 68%, $p=0,000$) и также 54 годам для ВК КТ («площадь под кривой-AUC» — 0,743, чувствительность — 66%, специфичность — 69%, $p=0,003$). Аналогичный анализ для показателя CAVI выявил «отрезное значение», равное 7,8, для ПК КТ («площадь под кривой-AUC» — 0,718, чувствительность — 70%, специфичность — 70%, $p=0,000$) и 7,7 для ВК КТ («площадь под кривой-AUC» — 0,716, чувствительность — 69%, специфичность — 68%, $p=0,000$). Результаты исследования представлены на рис. 1.

Ранее нами были опубликованы данные о прогностическом значении повышенного CAVI >7,8 [11]. Этот кри-

Таблица 3. Значения показателя CAVI, соответствующие 56; 65; 84 и 97,5 перцентилем, в возрастной группе анализируемой группы, n=1290

Table 3. CAVI corresponding to 56; 65; 84 and 97.5 percentiles in different age subgroups, n=1290

Возрастная подгруппа	Число обследованных (n)	56-й процентиль	65-й процентиль	84-й процентиль	97,5 процентилей
25–34	262	6,2	6,5	6,9	7,8
35–44	241	6,9	7,0	7,5	8,3
45–54	362	7,5	7,7	8,3	9,2
55 лет и старше	425	8,5	8,7	9,2	10,5
25–64	1290	7,4	7,7	8,6	9,8

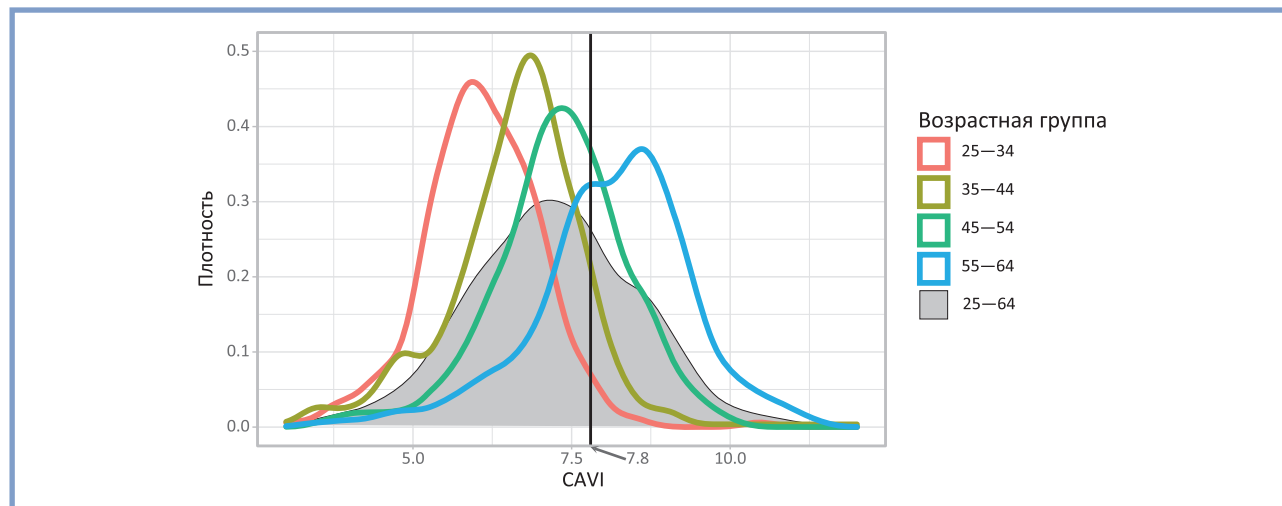


Рис. 2. Распределение показателя CAVI в выборке обследованных лиц (n=1290) и в отдельных возрастных группах.

Fig. 2. Distribution of CAVI among study people (n=1290) and in certain age groups.

терий в многофакторном анализе с учетом традиционных факторов риска проявил себя как независимый маркер ССС. В настоящей работе при поиске оптимальных прогностических маркеров РСС продолжено изучение CAVI с акцентом на возрастные аспекты. Распределение показателя CAVI в анализируемой выборке из 1290 человек и в разных возрастных подгруппах представлено на рис. 2.

Учитывая закономерное повышение CAVI с возрастом, в старшей возрастной группе методом ROC-анализа по принципу «чувствительность равна специфичности» определены «отрезные точки» для ССС: для ПК КТ значение показателя CAVI — 8,7 (65-ая процентиль), AUC — 0,665, чувствительность — 67%, специфичность — 67%; для ВК КТ — 8,5 (56-ая процентиль), AUC — 0,583, чувствительность — 57%, специфичность — 57%. Таким образом для последующего анализа определены маркеры РСС-56 и РСС-65.

Два других маркера — РСС-84 и РСС-97,5 — сформированы как соответствующие одному и двум стандартным отклонениям (STD) процентилям, выбор которых обусловлен в случае РСС-84 используемым в приборе Vasera 1000 (1500) алгоритмом определения нормативных значений CAVI в виде $M \pm STD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение). В случае РСС-97,5 как соответствующий «золотому стандарту» определения РСС (превышение кФСРВ двух стандартных отклонений от среднего значения) [4]. Для выбранных «отрезных точек» определены соответству-

ющие им значения CAVI в каждой возрастной подгруппе, представленные в табл. 3.

Далее изучалось прогностическое значение маркеров РСС-56, РСС-65, РСС-84, РСС-97,5, РСС-VS в отношении развития ССС в старшей возрастной группе.

Показано, что максимальную точность прогноза относительно как ПК КТ (94,6%), так и ВК КТ (89,4%) продемонстрировал маркер РСС-97,5 (при высокой специфичности — 98,0 и 98,2%, но низкой чувствительности — 16,7 и 9,5%, PPV (положительное прогностическое значение) составило 27,3 и 36,4%, NPV (отрицательное прогностическое значение) — 96,4 и 90,8% соответственно для ПК КТ и ВК КТ.

В прогнозировании ПК КТ в однофакторной модели прогноза и трехфакторной модели с включением пола и возраста все маркеры, кроме РСС-84, показали прогностическую значимость. В оценке ВК КТ в однофакторном анализе оказались значимы маркеры РСС-65, РСС-97,5 и РСС-VS, а в трехфакторной модели только маркер РСС-97,5, что представлено в табл. 4.

Прогностическое значение маркеров РСС анализировалось также в рамках многофакторной прогностической модели Кокса. Для перевода рассматриваемых в данной работе непрерывных показателей, влияющих на прогноз ССС, в дискретные применены пороговые значения в соответствии с рекомендациями: систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст., пульсовое артериальное давле-

Таблица 4. Прогностическое значение маркеров РСС в однофакторных, трехфакторных и многофакторных моделях прогноза ССС в старшей (55 лет и старше) возрастной группе населения г. Томск при отсутствии в анамнезе ССО, n=425

Table 4. Prognostic value of EVA markers in univariate, three-factor and multivariate predictive models for cardiovascular events in older (≥55 years) people without previous cardiovascular complications (n=425)

Маркеры РСС в прогностических моделях	PCC-56	PCC-65	PCC-84	PCC-97,5	PCC-VS
ОР	3,37	3,73	2,05	8,5	5,4
ПК КТ	(1,2–9,4)	(1,4–9,9)	(0,7–5,7)	(2,5–29,4)	(1,6–18,7)
Однофакторная модель	p=0,021	p=0,008	p=0,174	p=0,001	p=0,008
ОР	3,11	3,45	1,76	6,58	5,07
ПК КТ	(1,1–9,0)	(1,3–9,5)	(0,6–5,2)	(1,7–25,3)	(1,5–17,6)
Трехфакторная модель с учетом пола и возраста	p=0,036	p=0,016	p=0,301	p=0,006	p=0,011
ОР	3,12 (1,01–9,7)	3,38	1,69	4,87	5,16
ПК КТ	p=0,049	(1,2–9,8)	(0,5–5,6)	(1,1–22,1) p=0,041	(1,4–19,0)
Многофакторная модель с учетом традиционных ФР		p=0,025	p=0,387		p=0,014
ОР	1,73	1,89 (1,03–3,5)	1,27	4,66	1,95 (1,04–3,7)
ВК КТ	(0,9–3,2)	p=0,039	(0,6–2,7)	(1,7–13,1) p=0,003	p=0,038
Однофакторная модель	p=0,077		p=0,547		
ОР	1,58	1,74 (0,93–3,3)	1,09 (0,49–2,4)	4,16	1,85 (0,98–3,5)
ВК КТ	(0,8–3,0)	p=0,083	p=0,839	(1,4–12,8)	p=0,057
Трехфакторная модель с учетом пола и возраста	p=0,155			p=0,013	
ОР	1,53 (0,78–3,0)	1,73	0,99 (0,43–2,3)	3,59	1,8
ВК КТ	p=0,220	(0,9–3,3)	p=0,980	(1,1–11,7) p=0,034	(0,91–3,6)
Многофакторная модель с учетом традиционных ФР		p=0,103			p=0,093

Примечание. Здесь и в табл. 5: ОР — отношение рисков; ПК КТ — первичная комбинированная конечная точка; ВК КТ — вторичная комбинированная конечная точка; РСС — раннее сосудистое старение; PCC-56, PCC-65, PCC-84, PCC-97,5 и PCC-VS — маркеры раннего сосудистого старения; ФР — факторы риска.

Note. Here and in Table 5: RR — risk ratio; RSS — early vascular aging; PCC-56, PCC-65, PCC-84, PCC-97.5 and PCC-VS are markers of early vascular aging; FR — risk factors.

ние ≥ 60 мм рт.ст., индекс массы тела ≥ 30 кг/м², холестерин липопротеинов низкой плотности > 3 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ или $1,2$ ммоль/л (м/ж), триглицериды $> 1,7$ ммоль/л [12, 13]. Также учитывались пол, возраст, табакокурение и наличие СД. При этом независимую прогностическую ценность в отношении ПК КТ сохраняют маркеры РСС-65 отношение рисков (ОР) 3,38 (1,16–9,79; p=0,025), РСС-97,5 ОР 4,87 (1,07–22,14; p=0,041) и РСС-VS 5,16 (1,4–19,03; p=0,014), а в отношении ВК КТ — только РСС-97,5 ОР 3,59 (1,1–11,69; p=0,034).

Прогностические возможности маркеров РСС в отношении выявления лиц с развитием ССС в течение периода наблюдения (4,7 года) среди обследованных без ССО в анамнезе в старшей возрастной группе представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, применение маркеров РСС-65, РСС-97,5 и РСС-VS может быть использовано для индивидуального прогноза ССС как в отношении ПК КТ, так и ВК КТ с указанными статистически значимыми прогностическими характеристиками.

Обсуждение

В настоящее время всесторонне изучаются различные аспекты РСС: патофизиологические механизмы, гемодинамические особенности, вопросы диагностики, профилактики и лечения [1–4, 14]. В этом ряду особая роль отводится маркерам РСС, которые тесно связаны с определением «сосудистого возраста» [2, 4]. Также как существует

множество разных подходов при его оценке, предлагают и различные маркеры РСС [4, 15]. Например, при расчетном определении «сосудистого возраста» по различным шкалам риска (SCORE, ASCORE, QRISK, Framingham risk score и др.) наличие РСС предполагается при его превышении над хронологическим, в то время как при инструментальном определении «тканевых биомаркеров» сосудистого старения, таких как АЖ, коронарный кальций, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, центральный индекс аугментации и др., полученные значения сравниваются с разработанными нормативными величинами для соответствующего возраста и при превышении таковых (также дискутируются разные пределы) диагностируется РСС [2, 4, 15, 16]. При этом отмечается низкая согласованность разных методов оценки РСС, в связи с чем наблюдается высокая вариабельность данных о распространенности РСС. Ввиду того, что в настоящее время отсутствует единый стандартизованный подход в этих вопросах, продолжают поиски оптимальных маркеров РСС. Поскольку АЖ признана интегральным маркером ССР, включающим как врожденные, наследственные, так и возрастные, приобретенные факторы риска, то авторами концепции РСС определение АЖ оценивается как ключевой момент оценки сосудистого старения. При этом кроме «золотого стандарта» определения РСС некоторые ученые используют в качестве маркера РСС превышение 90 перцентилей кфСПВ [2, 4]. Автор концепции РСС Р.М. Nilsson считает, что в качестве признака РСС можно рассматривать верхние 10–20–25% распределения этого показателя в соответствующей популяции [17].

Таблица 5. Характеристика прогностических возможностей маркеров РСС в старшей (55 лет и старше) возрастной группе населения г. Томск при отсутствии в анамнезе ССО, $n=425$ Table 5. Prognostic capabilities of EVA markers in older (≥ 55 years) people without previous cardiovascular complications, $n=425$

Маркер	PCC-56	PCC-65	PCC-97,5	PCC-VS
Точность ПК КТ	58,1	66,4	94,6	54,1
Чувствительность ПК КТ	72,2	66,7	16,7	83,3
Специфичность ПК КТ	57,5	66,3	98,0	52,8
PPV ПК КТ	7,0	8,1	27,3	7,2
NPV ПК КТ	97,9	97,8	96,4	98,6
Критерий Фишера (p) ПК КТ	0,015	0,009	0,009	0,003
Точность ВК КТ	57,6	64,9	89,4	54,1
Чувствительность ВК КТ	57,1	50,0	9,5	64,3
Специфичность ВК КТ	57,7	66,6	98,2	53,0
PPV ВК КТ	12,9	14,1	36,4	13,0
NPV ВК КТ	92,5	92,4	90,8	0,036
Критерий Фишера (p) ВК КТ	0,073	0,041	0,016	0,036

Примечание. PCC-56, PCC-65, PCC-84, PCC-97,5 — маркеры раннего сосудистого старения в виде превышения 56; 65; 84 и 97,5 процентилей значения СА-ВИ; PCC-VS — маркер раннего сосудистого старения в виде превышения показателя «сосудистый возраст» над хронологическим; p — значимость при применении точного критерия Фишера для сравнения частоты КТ в группах с наличием и отсутствием признаков РСС по соответствующим маркерам; PPV — positive predictive values, положительное прогностическое значение; NPV — negative predictive values, отрицательное прогностическое значение.

Note. RCC-56, RCC-65, RCC-84, RCC-97.5 are markers of early vascular aging in the form of an excess of 56, 65, 84 and 97.5 percentiles of the CAVI value; PCC-VS — a marker of early vascular aging in the form of an excess of the “vascular age” index over the chronological one; p — significance when using Fisher’s exact test to compare the frequency of CT in groups with and without signs of RCC for the corresponding markers; PPV — positive predictive values, positive predictive value; NPV — negative predictive values, negative predictive value.

САВИ, предложенный японскими авторами, который не зависит от уровня АД в момент измерения, считается более точным в оценке реальной АЖ, и также как и кфСПВ, отражает, прежде всего, жесткость аорты [18]. При этом определение АЖ по показателю САВИ при объемной сфигмографии является гораздо более быстрым, удобным и экономичным методом в сравнении с аппланационной тонометрией [19].

В настоящей работе на основе данных, полученных в рамках исследования ЭССЕ-РФ в Томске, проведен анализ по поиску оптимальных маркеров РСС, формируемых по результатам объемной сфигмографии из показателей САВИ и «сосудистого возраста». В основу выявления оптимального маркера РСС заложено определение прогностической значимости анализируемых показателей в отношении ССС среди пациентов без ССО в анамнезе за период наблюдения (4,7 года).

Прогностическое значение повышенного САВИ в отношении смерти от ССЗ и инсульта в течение 5-летнего наблюдения (ОР 1,38; 95% ДИ 1,16—1,65; $p<0,001$) продемонстрировано для лиц с факторами риска ССЗ в возрасте от 40 до 74 лет ($n=2932$) в крупном популяционном исследовании, проведенном в Японии [20]. Также независимая прогностическая ценность показателя САВИ в отношении ССС показана в отдельных группах обследованных — у больных с ожирением, с метаболическим синдромом, СД [21]. Ранее нами по материалам исследования ЭССЕ-РФ в Томске ($n=1379$) получены и опубликованы данные о независимом прогностическом значении повы-

шенного САВИ ($>7,8$) в отношении ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, инсульт): ОР 3,13 (1,26—7,75, $p=0,014$) с учетом пола, возраста, уровня АД, наличия ожирения, курения, СД и дислипидемии в популяционной выборке взрослого городского населения 25—64 лет [11]. В настоящей работе сделан акцент на возрастные аспекты показателя САВИ. Известна прямая зависимость САВИ от возраста, в связи с чем как японскими, так и отечественными авторами предлагаются различные математические формулы расчета нормативных значений САВИ для соответствующего пола и возраста [9, 18, 22]. При этом показано, что значения САВИ у мужчин превышают показатели у женщин, что находит подтверждение и в нашем исследовании. Учеными как в странах Азии, так и в разных регионах России определены референсные значения САВИ для различных половозрастных групп [9, 22—24]. В данной работе показано, что определенное ранее в общей группе обследованных респондентов оптимальное отрезное значение, равное 7,8, разделяющее лиц с наличием и отсутствием ССС за период наблюдения, соответствует 97,5 перцентилей САВИ в возрастной группе 25—34 года, превышение которого может характеризоваться как признак РСС. Полученные нами данные сопоставимы с результатами коллег из Смоленска, которые в качестве маркера РСС у лиц молодого возраста 17—25 лет предлагают считать превышение 90 перцентилей САВИ, равное 7,6 [25]. Проведенный анализ продемонстрировал максимальную прогностическую точность (до 95%) в отношении ССС в обследованной выборке такого маркера

РСС, как превышение 97,5 перцентиля значения показателя САVI, прогностическая значимость которого сохраняется и в многофакторном анализе с учетом традиционных факторов риска. Полученные нами результаты соответствуют предложенному авторами концепции РСС «золотому стандарту» определения РСС в виде превышения 97,5 перцентилей значения кфСПВ [4].

В случае необходимости сохранения оптимальных значений как специфичности, так и чувствительности для прогноза ССС предпочтительно использование маркера РСС в виде превышения 65 перцентиля референсных значений показателя САVI, а при отсутствии таких данных в обследуемой популяции оправдано применение маркера РСС в виде превышения показателя «сосудистый возраст» над хронологическим [26]. Расчетные методы оценки РСС достаточно широко применяются, и в ряде случаев утверждается об их предпочтительности в отличие от инструментального определения показателей АЖ и «сосудистого возраста», в том числе и ввиду трудоемкости оценки «золотого стандарта» кфСПВ [2, 15, 16], однако полученные нами данные демонстрируют высокую прогностическую ценность в популяционной выборке маркеров РСС, сформированных на основе регистрации показателя АЖ САVI при простом и удобном методе объемной сфигмографии.

Основным ограничением проведенного исследования явилось относительно небольшое число КТ, что позволило провести полноценный анализ только в возрастной группе 55 лет и старше без разделения по половому признаку. Однако, учитывая опубликованные нами ранее данные о прогностическом значении показателя САVI в общей группе 25—64 года, можно предположить, что полученные результаты будут сопоставимы и в других возрастных категориях.

Исследование АЖ методом объемной сфигмографии можно предложить широкому контингенту лиц. Авторы концепции РСС предлагают проводить оценку АЖ с определением признаков РСС не только у пациентов с АГ, но и ли-

цам со многими другими факторами риска ССЗ: при отягощенной наследственности, СД, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, синдроме обструктивного апноэ сна, курении, дислипидемии, хронических воспалительных ревматологических и иммунных заболеваниях, а также лицам с профессиональной вредностью [4]. Также внимание должно уделяться лицам с изолированной систолической АГ, постуральной гипотензией, повышенной вариабельностью АД [4, 14]. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что проведение объемной сфигмографии с определением АЖ в виде показателя САVI и выявлением признаков РСС по предложенным маркерам можно рекомендовать также и для прогноза ССС.

Заключение

В популяционных исследованиях для определения групп очень высокого риска среди лиц от 55 лет и старше без инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе, а также при построении новых многофакторных прогностических моделей может быть рекомендован маркер РСС, формируемый по результатам объемной сфигмографии в виде превышения 97,5 перцентилей, зависящих от возраста референсных значений показателя САVI, который обладает высокой точностью прогноза ССС (до 95%). При необходимости оценки с оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности индивидуального прогноза ССС в клинической практике и при диспансерных осмотрах для выявления лиц высокого риска более перспективно применение маркера РСС в виде превышения 65 перцентиля САVI или показателя «сосудистый возраст» (по данным прибора VS-1500) над хронологическим.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54:3-10. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.129114>
2. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(3):264-274. <https://doi.org/10.1177/2047487314566999>
3. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-228. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655>
4. Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Current Hypertension Reviews*. 2017;13(1):8-15. <https://doi.org/10.2174/1573402113666170413094319>
5. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588-2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
6. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галивич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaia YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YA, Sumin AN, Baranov AA, Boytsov SA, Galyavich AS, Kobalava ZD, Kozhevnikova OV, Konradi AO, Lopatin YuM, Mareev VYu, Novikova DS, Oganov RG, Rogoza AN, Rotar OP, Sergatskaya NV, Skibitsky VV. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
7. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values': Clinical research. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *European Heart Journal*. 2010;31:2338-2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
8. Зайрова А.Р., Рогоза А.Н. Объемная сфигмография сегодня. *Медицинский алфавит*. 2018;4(36):8-18. Zairova AR, Rogoza AN. Volume sphygmography today. *Medical alphabet*. 2018;4(36):8-18. (In Russ.).
9. Рогоза А.Н., Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Зайрова А.Р., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Карпов П.С., Чазова И.Е. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения

- ния на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):42-48.
- Rogoza AN, Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebriakova VN, Zairova AR, Zhernakova YuV, Oshepkova YV, Karpov RS, Chazova IY. The state of the vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):42-48. (In Russ.).
10. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV. Nauchno-organizatsionnyy komitet projekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.).
 11. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А. Значение показателя артериальной жесткости "сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI" для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2967. Zairova AR, Rogoza AN, Oshchepkova EV, Yarovaia EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, Trubacheva IA, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Boytsov SA. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>
 12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan A, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ferenc BA, Graham IM, Halilidaki A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 14. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging and Disease*. 2014;5(2):109-113. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500109>
 15. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):50-62. Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):50-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62>
 16. Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., Толкунова К.М., Конради А.О. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? *Кардиология*. 2019;59(2):45-53. Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, Tolkunova KM, Konradi AO. Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? *Kardiologiya*. 2019;59(2):45-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.2.10229>
 17. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00006>
 18. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2011;18(11):924-938. <https://doi.org/10.5551/jat.7716>
 19. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *European Heart Journal Supplements*. 2017;19(suppl B):4-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw058>
 20. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, Horinaka S, Higaki J, Yamamura S, Saiki A, Takahashi M, Masaki M, Okura T, Kotani K, Kubozono T, Yoshioka R, Kihara H, Hasegawa K, Satoh-Asahara N, Orimo H; CAVI-J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan) investigators. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(16):e021013. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020103>
 21. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, Hamburg NM, Kario K, Miyoshi T, Tanaka H, Townsend R. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(1):16-24. <https://doi.org/10.1111/jch.13425>
 22. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. *Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов*. Смоленск. 2012;182. Miljagin VA, Miljagina IV, Abramenkova NJu. *Non-invasive methods for studying the main vessels*. Smolensk. 2012;182. (In Russ.).
 23. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011;11:51. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-51>
 24. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Артамонова Г.В. Значения сердечно-сосудистого лодыжечного индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):67-72. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Artamonova GV. Values of cardio-ankle vascular index in healthy people of different age by the data of ESSE-RF study in Kemerovskaya Region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015;14(5):67-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-67-72>
 25. Милягин В.А., Лексина Ю.Н., Милягина И.В. Определение раннего ремоделирования (старения) сосудов. *Архив внутренней медицины*. 2012;2(4):46-50. Milyagin VA, Leksina YuN, Milyagina IV. Determination of early remodeling (aging) of vessels. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2012;2(4):46-50. (In Russ.).
 26. Солдатенкова Н.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., Могучая Е.В., Рогоза А.Н., Конради А.О. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции. *Биотехносфера*. 2016;2(44):22-28. Soldatenkova NA, Orlov AV, Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, Moguchaya EV, Rogoza AN, Konradi AO. Early vascular aging: prevalence and predictors in the Russian population. *Biotechnosfera*. 2016;2(44):22-28. (In Russ.).

Поступила 29.10.2022

Received 29.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Accepted 21.11.2022

Имплантация модулятора сердечной сократимости. Анализ осложнений. (По результатам 24-месячного наблюдения)

© В.А. АМАНАТОВА¹, А.А. САФИУЛЛИНА¹, Т.М. УСКАЧ^{1,2}, И.Р. ГРИШИН¹, О.В. САПЕЛЬНИКОВ¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить и проанализировать осложнения, возникшие после имплантации устройства для МСС-терапии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов, которым были имплантированы устройства для модуляции сердечной сократимости. Ранее все пациенты принимали комплексную оптимальную медикаментозную терапию. Срок наблюдения составил 24 мес.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о небольшом количестве осложнений, которые соответствуют данным общемировой статистики. За время наблюдения было отмечено возникновение осложнений характерных для имплантации трансвенозных устройств, также имелись осложнения, связанные непосредственно с модуляцией сердечной сократимости.

Заключение. Имплантация модулятора сердечной сократимости является безопасным оперативным вмешательством.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, осложнения.

Информация об авторах:

Аманатова В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>

Сафиуллина А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

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

Гришин И.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2689-2751>

Сапельников О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>

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

Автор, ответственный за переписку: Аманатова В.А. — e-mail: amanatova.v@yandex.ru

Как цитировать:

Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Гришин И.Р., Сапельников О.В., Терешенко С.Н. Имплантация модулятора сердечной сократимости. Анализ осложнений. (По результатам 24-месячного наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):65–72. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801165>

Implantation of cardiac contractility modulation device. (Analysis of complications in a 24-month follow-up)

© V.A. AMANATOVA¹, A.A. SAFIULLINA¹, T.M. USKACH^{1,2}, I.R. GRISHIN¹, O.V. SAPELNIKOV¹, S.N. TERESHCHENKO^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To analyze complications after implantation of cardiac contractility modulation device in patients with heart failure and atrial fibrillation.

Material and methods. The study included 100 patients with cardiac contractility modulation devices. All ones previously took complex optimal drug therapy. The follow-up period was 24 months.

Results. Our results indicate small number of complications consistent with global data. Throughout the follow-up period, we observed the complications typical for implantation of transvenous devices and events associated with cardiac contractility modulation per se.

Conclusion. Implantation of cardiac contractility modulation device is a safe surgical intervention.

Keywords: chronic heart failure, cardiac contractility modulation, complications.

Information about the authors:

Amanatova V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>

Safiullina A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

Uskach T.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>Grishin I.R. — <https://orcid.org/0000-0002-2689-2751>Sapelnikov O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>Tereshchenko S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>**Corresponding author:** Amanatova V.A. — e-mail: amanatova.v@yandex.ru**To cite this article:**Amanatova VA, Safiullina AA, Uskach TM, Grishin IR, Sapelnikov OV, Tereshchenko SN. Implantation of cardiac contractility modulation device. (Analysis of complications in a 24-month follow-up). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):65–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801165>**Введение**

Модуляция сердечной сократимости (МСС) является одним из современных методов лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с систолической дисфункцией левого желудочка. Устройства для проведения данной терапии имплантируются с 2004 г. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных клинической эффективности этого метода, в настоящий момент сведения об осложнениях, возникших в связи с имплантацией устройства МСС, крайне ограничены или практически отсутствуют. Что же касается общемировой практики, большинство литературных данных описывают осложнения, связанные с имплантацией кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД) и электрокардиостимуляторов (ЭКС). Так, например, из имплантированных (2,25 млн ЭКС и 415 780 КВД) в течение 12 лет устройств в США 17 323 устройства (8834 ЭКС и 8489 КВД) были деимплантированы в связи с их подтвержденной дисфункцией. Из них 23,6% составили проблемы с источниками питания и 27,1% — неполадки электрических цепей устройств [1, 2].

Количество осложнений зависит от числа имплантируемых электродов. По результатам исследования FIX-HF-5C2, в которых сравнивались МСС-устройства с 3 и 2 электродами, статистически значимых различий в эффективности работы системы не получено. Однако количество осложнений было значимо меньше в группе приборов с 2 электродами (0% против 8%; $p=0,03$) [3, 4]. В связи с полученными данными в настоящее время применяются устройства с 2 электродами. В отличие от устройств с 3 электродами они могут быть имплантированы пациентам с фибрилляцией предсердий, что расширяет число показаний для применения.

Ряд проблем, возникающих с имплантированными устройствами, в том числе и с МСС, представляется возможным решить путем изменения настроек согласно индивидуальным потребностям каждого пациента. Однако некоторые нарушения функционирования систем могут быть связаны с непосредственным повреждением целостности системы на разных уровнях, инфекцией, а также особенностями этого вида терапии.

Основные осложнения, связанные с имплантируемыми устройствами, можно подразделить на две группы: неэлектрические и электрические [5] (рис. 1).

Неэлектрические осложнения

Осложнения, связанные с венозным доступом, например, с пункцией подключичной вены связаны с техникой

пункции и зависят от навыков оперирующего хирурга. Такие осложнения, как пневмоторакс, гемоторакс, воздушная эмболия возникают достаточно редко и чаще всего связаны с анатомическими особенностями развития. Наиболее распространенным осложнением является венозный тромбоз, лечение которого в большинстве случаев консервативное. Консультация сосудистого хирурга требуется при развитии синдрома верхней полой вены, так как осложнение протекает достаточно тяжело.

Осложнения, связанные с электродами, могут быть как электрическими, так и неэлектрическими. Электрод считается самым слабым звеном в системах стимуляции. Проявления неисправности электрода могут быть различными, в связи с чем иногда можно легко определить, что причиной является неисправность электрода, но иногда такие проблемы обнаружить крайне трудно. У пациентов с анатомическими особенностями электроды могут быть изначально неверно позиционированы.

Также наличие электродов оказывает влияние на клапанный аппарат правых отделов сердца, в частности на трикуспидальный клапан (ТК). Электроды могут перфорировать створки клапана. При длительном нахождении и плотном соприкосновении может происходить дисфункция створок клапана, сращение электрода со створкой, что может вызывать или усугублять клапанную недостаточность, что неблагоприятно отражается на состоянии тяжелых пациентов с сердечной недостаточностью. Такое состояние нередко требует радикальной хирургической коррекции на открытом сердце сопровождающейся пластикой или протезированием ТК и одномоментной деимплантацией системы.

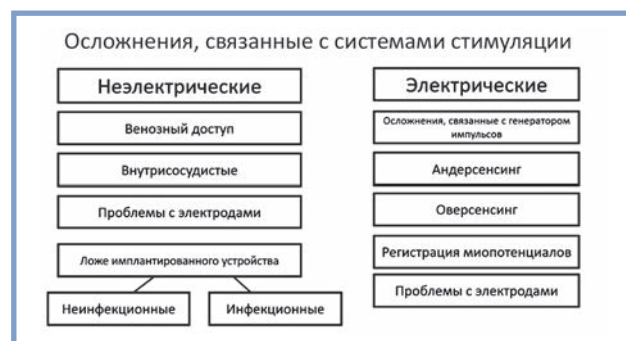


Рис. 1. Общая классификация осложнений, связанных с имплантируемыми устройствами.

Fig. 1. Complications associated with implantable devices.

Дислокация электрода — самое часто осложнение, возникающее в первые сутки после имплантации устройства, однако регистрируются поздние дислокации, сроком до нескольких месяцев [6]. Дислокация может быть связана как с интраоперационными действиями, так и с несоблюдением пациентов режима после оперативного вмешательства. Также к дисфункции электрода могут приводить дефекты изоляции, которые могут быть связаны со слишком тугими швами на муфте, отсутствием муфты для фиксации электрода или случайным повреждением во время операции [5].

Осложнения, связанные с ложем генератора импульсов — обширная группа осложнений, которые могут быть как неинфекционными, так и инфекционными. К неинфекционным можно отнести серомы, гематомы и пролежни ложа. Серомы, содержащие серозную жидкость в большом объеме, требуют пункции и медикаментозное лечение. Чаще всего возникновение серомы происходит вследствие замены генератора импульсов, который в своих размерах меньше предыдущего. Гематомы ложа встречаются относительно часто. Лечение гематомы, как правило, консервативное, однако при появлении признаков напряженности (припухлость, болезненность, напряжение кожных покровов, местные трофические изменения, местная потеря чувствительности) может возникнуть необходимость в эвакуации содержимого или ревизии раны. Возникновение гематомы может быть связано с нарушенным режимом дозирования антикоагулянтных препаратов в периоперационном периоде. Пролежень ложа аппарата характеризуется полной деструкцией ткани ввиду трофических изменений в месте максимального давления аппарата на ткани и образованием свищевого отверстия между ложем аппарата и наружной средой. Факторами риска возникновения пролежней являются слишком маленькое ложе с натяжением вышележащих тканей, поверхностная или латеральная имплантация у худых пациентов [5].

Все вышеперечисленные осложнения могут переходить в группу инфекционных при определенных условиях. Наличие инфекции требует полного удаления системы, в то время как частичное удаление может быть связано с высоким риском рецидивов [7–10]. Проявления инфекции ложа генератора импульсов могут быть как местными (покраснение, болезненность, припухлость, формирование абсцесса вокруг устройства), так и системными (развитие сепсиса). Ранние инфекции обычно вызваны золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*), в то время как поздние — эпидермальным стафилококком (*Staphylococcus epidermidis*), они протекают более медленно и могут проявляться через месяцы после имплантации.

Электрические осложнения

Основные компоненты систем стимуляции — корпус аппарата и электроды. Понятие «неисправность системы» подразумевает поиск проблем на всех возможных уровнях, к которым относятся корпус прибора, коннекторная часть, проблема на уровне «электрод-миокард» [2].

Нарушения на уровне «электрод-миокард» возникают в зоне контакта дистального полюса эндокардиального электрода с миокардом предсердия или желудочка и могут проявляться повышением порога стимуляции или же нарушением восприятия спонтанных сигналов сердца (Р- или R-волн). Нарушения на этом уровне также могут проявляться недостатком восприятия (андерсенсингом) или, напротив, избытком восприятия (оверсенсингом) [5, 11].

Такие осложнения, как пенетрация и перфорация стенок камер сердца, могут возникать у пациентов с некомпактным миокардом, эндокардитом и эндокардитом в анамнезе, а также вследствие чрезмерного усилия при фиксации электрода. Пенетрация характеризуется повышением порога стимуляции и снижением чувствительности. Существуют риски перфорации стенок камер сердца, о чем может говорить полное отсутствие чувствительности и стимуляции. Также при перфорации может возникать болезненная диафрагмальная стимуляция. Прежде всего перфорация свободной стенки миокарда опасна развитием тампонады [12–14]. Как правило, перфорация электродом не требует открытой хирургической коррекции. Решается путем простой репозиции электрода и динамическим наблюдением в условиях операционной. Процент хирургической коррекции перфорации электродом достаточно мал.

Нарушение на уровне коннекторной части системы — месте соединения эндокардиального электрода и корпуса аппарата — может также проявляться повышением порога стимуляции, нарушениями чувствительности и изменением сопротивления электрода. Причинами этих нарушений чаще всего является механическое повреждение коннекторной части.

Нарушение в генераторе импульсов могут быть обусловлены истощением элементов питания, дефектами интегральных систем, включающий программируемые микропроцессоры, осцилляторы, усилители, считывающие элементы, а также неадекватно установленные режимы или параметры стимуляции.

Целью настоящего анализа было выявление осложнений, связанных с имплантацией устройства МСС, у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 24 мес наблюдения.

Материал и методы

Данное исследование зарегистрировано в системе ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05550792. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие. В исследование вошли 100 пациентов, которым проводилась имплантация устройства для модуляции сердечной сократимости. *Критерии включения:* подтвержденная ХСН в течение как минимум 3 мес, ФВ ЛЖ 20–40%, II–III функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по NYHA, продолжительность комплекса QRS до 130 мсек, стабильное состояние более 1 мес. Все включенные пациенты имели ФП, пароксизмальную или постоянную. *Критерии исключения:* обратимые причины сердечной недостаточности, затруднение венозного доступа, препятствующее имплантации устройства, пациенты в активном листе трансплантации сердца, ХСН IV ФК, недавнее хирургическое вмешательство. Имплантация устройства проводилась в срок с 2018 по 2019 г. Техника операции была стандартная для данного вида вмешательств. Срок наблюдения составил 24 мес. Среднее время пребывания пациента в стационаре составило $10,3 \pm 4,9$ сут.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: *U*-критерий Манна—Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде $M (sd)$

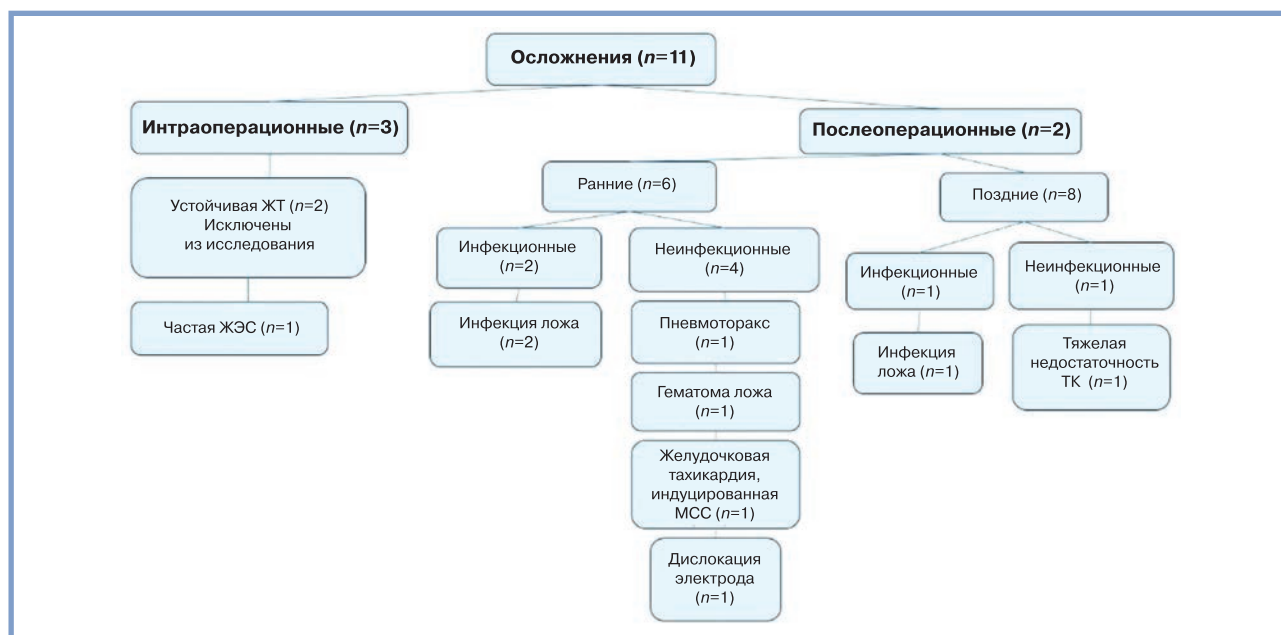


Рис. 2. Структура осложнений в ходе исследования.

Fig. 2. Complications in our study.

и $Me [Lq; Uq]$, где M — среднее, sd — стандартное отклонение, Me — медиана, $Lq; Uq$ — межквартильный размах. Уровень различий считался достоверным при $p < 0,05$, значения $0,05 < p < 0,10$ интерпретировались как тенденция. Оценивались частота интраоперационных, ранних и поздних осложнений, связанных с имплантацией устройства МСС-терапии. Ранние осложнения трактовались нами как осложнения, которые возникли в течение периода госпитализации пациента.

Результаты

У 15 (15%) пациентов ранее были имплантированы трансвенозные КВД, что требовало проведения специальной процедуры программирования — *crossstalk*-теста для исключения перекрестного восприятия сигналов МСС кардиовертером-дефибриллятором, которое может приводить к активации антитахикардической стимуляции.

Всего было зарегистрировано 11 осложнений (рис. 2).

Интраоперационные осложнения

Всего было проведено 102 оперативных вмешательства. Зарегистрировано 3 интраоперационных осложнения.

В двух случаях во время оперативного вмешательства в момент проведения электрода в полость правого желудочка при контакте с трикуспидальным клапаном инициировался устойчивый пароксизм мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) с ЧСЖ до 240 уд/мин, сопровождающейся гипотонией. Многократные попытки перепозиционирования электрода также приводили к развитию ЖТ ввиду высокой аритмогенности ТК. Этим пациентам приборы не имплантированы, и они были исключены из исследования.

В одном случае при имплантации устройства МСС-терапии возник эпизод частой желудочковой экстраси-

столии, купировавшийся самостоятельно. В остальных 99 случаях успешной имплантации приборов интраоперационных осложнений не зарегистрировано.

У 100 пациентов, которым были имплантированы МСС-устройства, послеоперационные осложнения возникли в 8% случаев.

В основном это были ранние неинфекционные (4%) послеоперационные осложнения в первые сутки после вмешательства. Они включали в себя развитие пневмоторакса, гематомы ложа МСС и нарушений ритма различного генеза. В структуре поздних осложнений также преобладали неинфекционные (2%), к ним относилась дислокация электрода и развитие тяжелой трикуспидальной недостаточности вследствие компрессии створки желудочковым электродом с периодом сепарации створок $\sim 0,7$ см и развитием недостаточности тяжелой степени с забросом в печеночные вены.

Экстракция систем МСС-терапии была выполнена у 3 (3%) пациентов. В двух случаях по причине имплант-ассоциированной инфекции, и в одном случае по причине дисфункции створки ТК и развитием тяжелой ТР. Все случаи удаления систем были отнесены к поздним послеоперационным осложнениям, они были произведены в сроки от 2 до 24 мес после имплантации.

Желудочковая тахикардия, вызванная стимуляцией МСС

Пациент Ш., 73 года. Этиологическим фактором развития сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ 30—32%) в данном случае явилась ишемическая болезнь сердца. Исходно при проведении ХМ-ЭКГ перед имплантацией регистрировалась постоянная фибрилляция предсердий, минимальная желудочковая эктопическая активность (1118 ЖЭС/сут). Пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ) не регистрировались. Указания на ЖТ в анамнезе также не было. Пациенту была проведена имплантация МСС-устройства. В первые сутки после оперативного вмешательства, при

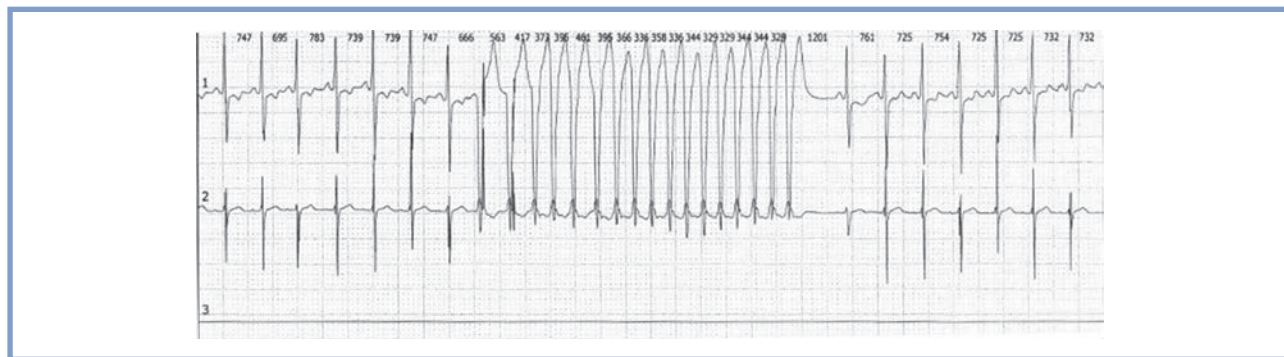


Рис. 3. Пробежка желудочковой тахикардии, вызванная стимулом МСС. (Архив ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).
Fig. 3. Ventricular tachycardia induced by CCM stimulus (archive of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology).

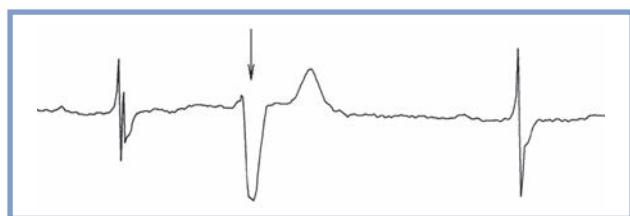


Рис. 4. Комплексы QRS собственного ритма и ЖЭС без спайка МСС. (Архив ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Fig. 4. QRS complexes of intrinsic rhythm and PVC without CCM spike (archive of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology).

нахождении в палате реанимации и интенсивной терапии по прикроватному монитору регистрировалась пробежка ЖТ, состоящая из 10 комплексов (рис. 3).

На представленном рис. 3 видно, что эта пробежка возникла из-за нанесения стимула МСС-устройства в период относительной рефрактерности желудочков, что повлекло за собой возникновение аритмии. Пациенту была произведена коррекция параметров стимуляции. При контрольном ХМ-ЭКГ нарушений в работе МСС-устройства не регистрировалось.

Также подобное явление может возникнуть при нанесении стимула МСС на комплекс QRS, представляющем желудочковую экстрасистолу. При регистрации подобных явлений при ХМ-ЭКГ требуется обязательная процедура интеррогирования и коррекция параметров стимуляции. На рис. 4 показано нанесение стимула МСС на комплексы QRS основного ритма, также мы видим ЖЭС без стимула.

Данная картина является демонстрацией нормальной и правильной работы МСС-устройства.

Послеоперационные осложнения

*Пневмоторакс в раннем послеоперационном периоде.
Дислокация электрода в позднем послеоперационном периоде*

Пациент Е., 68 лет. Осложнений во время проведения имплантации не зарегистрировано. В первые сутки после операции, по данным рентгенографии органов грудной

клетки (ОГК), в левой плевральной полости определялось небольшое количество свободного воздуха, верхушка легкого отстояла на 3 см, по задней поверхности легкое отстояло на 27 мм, воздух был расположен преимущественно в задних отделах, частично осумкован и тонким слоем парамедиастинально. С учетом стабильного состояния пациента была выбрана наблюдательная тактика. При повторных рентгенологических исследованиях в динамике, увеличения объема воздуха в плевральной полости не регистрировалось. Дренирование плевральной полости не производилось. Далее явления левостороннего пневмоторакса регрессировали. Пациент был выписан. При плановой проверке работы МСС-устройства через 2 мес после имплантации, отмечалось значительное повышение сопротивления (свыше 2000 Ом) на одном из электродов (LS-электрод). Было проведено рентгенологическое исследование ОГК и выявлена дислокация желудочкового электрода (рис. 5).

Пациент был повторно госпитализирован. Проведено оперативное вмешательство по коррекции положения желудочкового электрода. Оперативное вмешательство прошло успешно. Послеоперационный период без особенностей. В дальнейшем в течение всего периода наблюдения осложнений и нарушений в работе прибора МСС выявлено не было.

Инфекция ложа МСС. Развитие вторичного иммунодефицита после имплантации МСС

Пациентка С., 71 года. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Однако спустя 2 мес вновь отметила появление одышки при физической нагрузке, эпизоды снижения АД до 90/60 мм рт.ст.

При контрольном обследовании признаков декомпенсации явлений ХСН у пациентки выявлено не было, объективно — выраженная тенденция к гипотонии (снижение АД до 80/40—90/60 на фоне отмены терапии юперии и бета-блокаторами, ранее хорошо переносимой). Также обращало внимание наличие серозно-геморрагического отделяемого в зоне послеоперационного шва. В анализах крови отмечалось повышение СРБ до 29 мг/дл и СОЭ до 50 мм/час, положительный анализ на прокальцитонин (0,13 нг/мл). При осмотре послеоперационной раны визуализируется дефект в пределах подкожной жи-

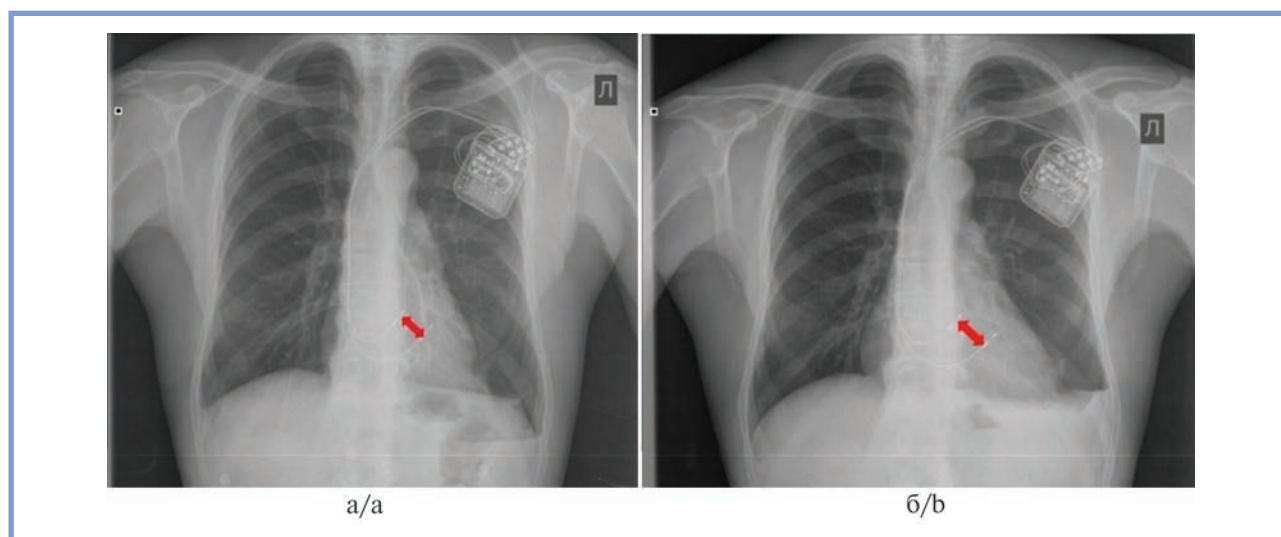


Рис. 5. Рентгенограмма ОГК пациента Е.

а — после имплантации МСС-устройства; б — спустя 2 мес после имплантации. Выявлена дислокация желудочкового электрода. (Архив ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Fig. 5. Chest X-ray in the patient E.

a — after CCM device implantation; b — 2 months after implantation. Dislocation of ventricular electrode (archive of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology).

ровой клетчатки размерами 10'35'8 мм. Стенки и дно раны частично покрыты фибринозным налетом. По данным ЭхоКГ, в полости правого предсердия на желудочком электроде определялись дополнительные подвижные образования (d ~5—7 мм), в динамике при проведении чреспищеводного ЭхоКГ (ЧпЭхоКГ) данные образования также были выявлены, однако нельзя было дифференцировать их между вегетациями и фибрином. Предполагалась имплант-ассоциированная инфекция. В области электродов МСС на клапанах сердца при ЧпЭхоКГ дополнительных наложений не выявлено, но наличие положительного прокальцитонина, местные проявления в ложе МСС не исключали инфекции, предположительно вызванной стафилококком. У пациентки были взяты посевы крови и раневого отделяемого, начата антибактериальная терапия линезолидом 600 мг 2р/сут капельно. Отмечалась положительная динамика МСС-терапии (трехкратное снижение уровня NT-proBNP, уменьшение клинических проявлений ХСН, прирост ФВ ЛЖ). Было принято решение продолжить консервативное лечение, двухкомпонентную антибиотикотерапию, контроль маркеров воспаления. По результатам бактериологического исследования (посева раневого отделяемого на микрофлору) был выделен *Staphylococcus aureus*, резистентный к пенициллинам, чувствительный к цефалоспорином. У пациентки был взят повторный бактериологический посев крови (роста нет). В динамике при проведении ЧпЭхоКГ у пациентки отмечалось постепенное уменьшение размера флотирующих структур, в лабораторных исследованиях было выявлено угнетение эритро- и лейкопоза, сохранялась тенденция к гипотонии. Для исключения вторичного иммунодефицитного состояния проведено исследование иммунного статуса с определением субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, показателей фагоцитоза, иммуноглобулинов А, М, G, так как невозможно было исключить реакцию отторжения имплантированного устройства МСС (содержит металлический сплав, силикон). После

получения результатов иммунного статуса была констатирована имплант-ассоциированная инфекция (установка МСС). Вторичное иммунодефицитное состояние комбинированного типа с преобладанием угнетения гуморального звена. В связи с полученными данными было проведено удаление системы МСС.

Инфекция ложа МСС спустя 12 мес после имплантации

Пациентка А., 60 лет. В 2016 г. пациентке имплантировано устройство для ресинхронизирующей терапии. Однако, несмотря на проводимое лечение, сохранялись признаки СН, а также отмечалось снижение ФВ ЛЖ до 22%. Пациентке была проведена имплантация МСС-устройства. Скорректированы параметры ресинхронизирующей терапии, а также МСС-терапии. Оба устройства осуществляли стимуляцию. Рентгенография ОГК данной пациентки в послеоперационном периоде представлена на **рис. 6, а**.

На протяжении 12-месячного периода наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным. Отмечалась положительная динамика в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам. Однако спустя год после имплантации она отметила припухлость в области ложа МСС, повышение локальной температуры, болезненность (**см. рис. 6, б**).

Была начата терапия цефтриаксоном, при ЭхоКГ выявлены флотирующие элементы на электродах. Инфекция ложа МСС-устройства явилась показаниями к срочному оперативному вмешательству. Проведена операция по удалению устройства МСС и электродной системы, из ложа устройства эвакуировано 30 мл гнойного отделяемого. В послеоперационном периоде состояние пациентки было стабильным, при перевязках гнойного отделяемого не было, температура тела не повышалась. По данным ЧПЭхоКГ визуализировались флотирующие структуры на

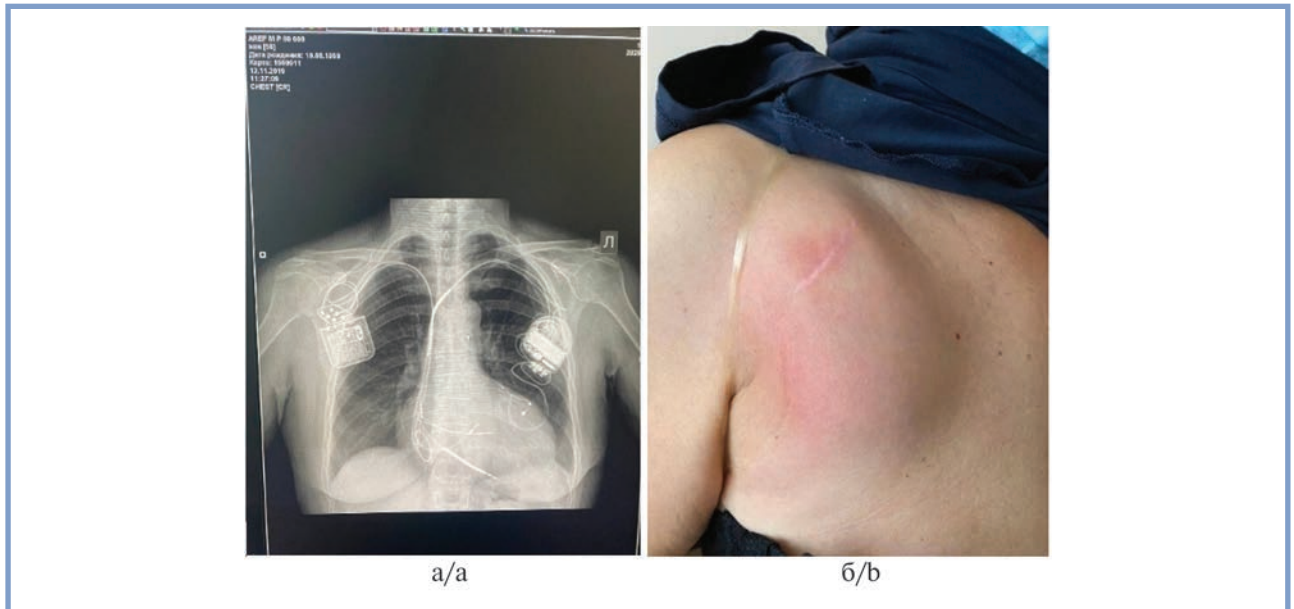


Рис. 6. Пациентка А. а — рентгенограмма ОГК после имплантации МСС-устройства б — визуальные признаки воспаления в проекции ложа МСС-устройства.

Fig. 6. a. Chest X-ray in the patient A. after CCM device implantation. b. Visual signs of inflammation in projection of CCM device bed (archive of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology).

электродах CRT-D. Учитывая отсутствие лейкоцитоза, нормальную температуру тела, наличие вегетаций маловероятно. По всей видимости, эти флотирующие структуры являлись нитями фибрина, что является показанием для проведения антикоагулянтной терапии. По завершении лечения пациентка была выписана.

Обсуждение

В целом имплантация МСС не сопровождается жизнеугрожающими осложнениями. Вмешательство занимает достаточно небольшой промежуток времени. По данным зарубежных авторов, среднее время оперативного вмешательства составляло 80 ± 34 мин, что соответствует данным нашего исследования — $82,5 \pm 21,2$ мин) [15].

Дислокация электрода является самым частым случаем, по данным зарубежных авторов, которые оценивали результаты имплантации системы МСС-терапии. В нашей клинике также наблюдался 1 случай дислокации электрода, что потребовало его коррекции. По данным W.T. Abraham и соавт., дислокация электрода возникла в 5 случаях из 109 [16].

В нашем исследовании возникло 3 случая инфекции ложа устройства. В 1 случае пациент находился на консервативной терапии и был успешно вылечен, в 2 других наблюдениях потребовалась экстракция МСС-системы. По данным M.M. Borggreffe и соавт., инфекция ложа устройства возникла в 5 случаях из 166 [17]. Тяжелая дисфункция ТК наблюдалась у одного пациента, что потребовало экстракции системы для МСС-терапии. В зарубежных источниках литературы частота тяжелой ТР при проведении МСС-терапии не описывается. Осложнения, связан-

ные со стимуляцией, возникли однократно. При нанесении импульса на комплекс желудочковой экстрасистолы, возникла пробежка желудочковой тахикардии, однако такое осложнение не было жизнеугрожающим и было скорректировано путем изменения настроек работы прибора.

В нашем исследовании больший процент осложнений (6%) возник в первые месяцы имплантации прибора, в дальнейшем, по мере накопления опыта хирурга и ассистента по настройке параметров, количество осложнений значительно снизилось.

Заключение

Модуляция сердечной сократимости является перспективным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Однако как и любое оперативное вмешательство, имплантация данного устройства требует высокой квалификации оперирующего хирурга, а также команды, которая занимается послеоперационным ведением пациентов и программированием устройств. Учитывая наш клинический опыт, стоит отметить, что с увеличением количества подобных оперативных вмешательств возрастает опыт имплантации и программирования данных систем. Отдаленные результаты имплантации данных систем требуют дальнейшего изучения.

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

Регистрационный номер клинического исследования: *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05550792.*

Clinical Trial Registration Number: *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05550792.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maisel WH, Moynahan M, Zuckerman BD, Gross TP, Tovar OH, Tillman D-B, Schultz DB. Pacemaker and ICD generator malfunctions: analysis of Food and Drug Administration annual reports. *JAMA*. 2006;295(16):1901-1906. <https://doi.org/10.1001/jama.295.16.1901>
- Клиническая аритмология. Под ред. проф. Ардашева А.В. М.: Медпрактика-М; 2009;1220. Clinical arrhythmology, edited by Prof. Ardasheva A.V. M.: Medpraktika-M; 2009;1220. (In Russ.).
- Wiegand P, Chan R, Jost C, Saville BR, Parise H, Prutchi D, Carson PE, Stagg A, Goldsmith RL, Burkhoff D. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(4):e006512. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006512>
- Kloppe A. Acute and short term safety and feasibility of the new Optimizer SMARTsystem: Is it reasonable to avoid an atrial lead? <https://esc365.escardio.org/presentation/170279>
- Барольд С., Штрудбандт С., Синнейн А.; под ред. Н.М. Неминушчй. Иллюстрированное пошаговое руководство по применению кардиостимуляторов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022;544. Barold S, Strudbandt S, Sinneyn A.; edited by NM Neminushchy. Illustrated step-by-step guide to the use of pacemakers. M.: GEOTAR-Media; 2022;544. (In Russ.).
- Голухова Е.З., Ревшвили А.Ш., Базаев В.А., Филатов А.Г., Макаренко В.Н., Маливанова И.М., Рябинина М.Н., Демкина А.Е. Дислокация желудочкового электрода электрокардиостимулятора в правую легочную вену. *Вестник аритмологии*. 2012;67:66-71. Golukhova EZ, Revishvili ASH, Bazaev VA, Filatov AG, Makarenko VN, Maliovanova IM, Ryabinina MN, Demkina AE. Dislocation of the ventricular pacemaker electrode into the right pulmonary vein. *Bulletin of arrhythmology*. 2012;67:66-71. (In Russ.).
- Айвазян С.А., Сапельников О.В., Гришин И.Р., Сорокин И.Н. Шкалы стратификации рисков экстракции электродов сердечных имплантируемых электронных устройств и перспективы их практического применения: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 50-57. Aivazyan SA, Sapelnikov OV, Grishin IR, Sorokin IN. Risk stratification scales for extraction of electrodes in cardiac implantable electronic devices and prospects for their practical application: a review of the literature. *Bulletin of arrhythmology*. 2022;29(2):50-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-05>
- Сапельников О.В., Имаев Т.Э., Гришин И.Р., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Ромакина В.В., Комлев А.Е., Ардус Д.Ф., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Полевая Т.Ю., Макеев М.И., Саидова М.А. Экстракция электрода и постоянная кардиостимуляция у стимулятор-зависимого пациента при транскатетерной имплантации «клапан-в-клапан» в трикуспидальную позицию. *Кардиологический вестник*. 2019;14(4):76-81. Sapelnikov OV, Imaev TE, Grishin IR, Lepilin PM, Kolegaev AS, Romakina VV, Komlev AE, Ardus DF, Cherkashin DI, Nikolaeva OA, Polevaia TYu, Makeev MI, Saidova MA. Lead extraction and permanent pacing in a pacemaker-dependent patient with transcatheter valve-to-valve implantation in the tricuspid position. *Cardiological Bulletin*. 2019;14(4):76-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.010>
- Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Николаева О.А., Ардус Д.Ф., Ширяев А.А., Акчури Р.С. Удаление электродов имплантированных систем. Состояние проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(4):47-52. Sapelnikov OV, Kulikov AA, Cherkashin DI, Grishin IR, Nikolaeva OA, Ardus DF, Shiryayev AA, Akchurin RS. Removal of electrodes from implanted systems. State of the problem. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(4):47-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-47-52>
- Айвазян С.А., Артюхина Е.А., Гуреев С.В., Косоногов А.Я., Криволапов С.Н., Лебедев Д.С., Нечепуренко А.А., Подоляк Д.Г., Ревшвили А.Ш., Сапельников О.В., Хомутинов Д.Н. Экстракция электродов сердечных имплантируемых электронных устройств: показания, методики, оснащение, ведение пациентов. Под ред. акад. РАН Ревшвили А.Ш. М.: Издательский дом Видар-М; 2021;144. Aivazyan SA, Artyukhina EA, Gureev SV, Kosonogov AY, Krivolapov SN, Lebedev DS, Nepochurenko AA, Podolyak DG, Revishvili ASH, Sapelnikov OV, Khomutinin DN. Extraction of electrodes of cardiac implantable electronic devices: indications, methods, equipment, patient management. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences Revishvili A.Sh. M.: Vidar-M Publishing House; 2021;144. (In Russ.).
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, Cha Y-M, Clancy J, Deharo J-C, Ellenbogen KA, Exner D, Hussein AA, Kennergren C, Krahn A, Lee R, Love CJ, Madden RA, Mazzetti HA, Moore JC, Parsonnet J, Patton KK, Rozner MA, Selzman KA, Shoda M, Srivathsan K, Strathmore NF, Swerdlow CD, Tompkins C, Wazni O. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):503-551. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001>
- Жданов А.М., Ганеева О.Н. Руководство по электрокардиостимуляции сердца. М.: Издательство «Медицина»; 2008;200. Zhdanov AM, Ganeeva ON. Rukovodstvo po elektrokardiostimulyacii serdca. M.: Izdatel'stvo «Medicina»; 2008;200. (In Russ.).
- Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm*. 2011;8(10):1622-1628.
- Khan MN, Joseph G, Khaykin Y, Ziada KM, Wilkoff BL. Delayed lead perforation: a disturbing trend. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(3):251-253.
- Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, Agricola E, Maggi F, Buchmayr G, Moretti G, Mika Y, Ben-Haim SA, Wolzt M, Stix G, Schmidinger H. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004;15(4):418-427. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x>
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Kadish A; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):710-717. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.006>
- Borggreff MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(8):1019-1028. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>

Поступила 09.01.2023

Received 09.01.2023

Принята к печати 17.01.2023

Accepted 17.01.2023

Пациент с артериальной гипертензией и преходящим стенозом почечной артерии: клинический случай

© О.С. БУЛКИНА¹, Е.В. КОЗЛОВА¹, В.В. ЛОПУХОВА¹, В.В. КУШНИР¹, М.Ю. ШВЕЦОВ², Н.А. ЧЕРНОВА¹, П.С. ЛАГУТА¹, А.З. ХУЛАМХАНОВА¹, Ю.А. КАРПОВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Артериальная гипертония (АГ) является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Вазоренальная АГ встречается у 1—5% больных АГ, ее возникновение чаще обусловлено атеросклерозом, фибромышечной дисплазией почечных артерий (ПА), реже — неспецифическим аортоартериитом, сдавлением ПА (гематомой или опухолью), их врожденной патологией и в редких случаях причиной могут стать другие заболевания, приводящие к сужению ПА. В данной статье представлен клинический случай пациента с АГ и преходящим стенозом ПА, связанным, вероятнее всего, с эпизодом ее неокклюзивного тромбоза.

Ключевые слова: вазоренальная артериальная гипертензия, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной артерии, Лейденская мутация.

Информация об авторах:

Булкина О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-6966>
Козлова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>
Лопухова В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>
Кушнир В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9175-8615>
Швецов М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7747-4461>
Чернова Н.А. — e-mail: natalchernova@yandex.ru
Лагута П.С. — e-mail: pavellaguta@yandex.ru
Хуламханова А.З. — <https://orcid.org/0000-0002-1263-3361>
Карпов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>
Автор, ответственный за переписку: Козлова Е.В. — e-mail: ekaterinavkozlova@yandex.ru

Как цитировать:

Булкина О.С., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Кушнир В.В., Швецов М.Ю., Чернова Н.А., Лагута П.С., Хуламханова А.З., Карпов Ю.А. Пациент с артериальной гипертензией и преходящим стенозом почечной артерии: клинический случай. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):73–79. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801173>

A patient with arterial hypertension and transient renal artery stenosis: a case report

© O.S. BULKINA¹, E.V. KOZLOVA¹, V.V. LOPUKHOVA¹, V.V. KUSHNIR¹, M.YU. SHVETSOV², N.A. CHERNOVA¹, P.S. LAGUTA¹, A.Z. KHULAMKHANOVA¹, YU.A. KARPOV¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Arterial hypertension is one of the main risk factors of cardiovascular complications. Renovascular hypertension occurs in 1—5% of patients with hypertension. It is usually caused by atherosclerosis, fibromuscular dysplasia of renal arteries, non-specific aortoarteritis, renal artery compression (hematoma or tumor), congenital lesions of renal arteries and, in rare cases, other diseases leading to renal artery stenosis. The authors present a patient with hypertension and transient renal artery stenosis most likely associated with non-occlusive thrombosis.

Keywords: renovascular hypertension, renal artery stenosis, renal artery thrombosis, Leiden mutation.

Information about the authors:

Bulkina O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-6966>
Kozlova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>
Lopukhova V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>

Kushnir V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9175-8615>Shvetsov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7747-4461>

Chernova N.A. — e-mail: natalchernova@yandex.ru

Laguta P.S. — e-mail: pavellaguta@yandex.ru

Khulamkhanova A.Z. — <https://orcid.org/0000-0002-1263-3361>Karpov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>

Corresponding author: Kozlova E.V. — e-mail: ekaterinavkozlova@yandex.ru

To cite this article:

Bulkina OS, Kozlova EV, Lopukhova VV, Kushnir VV, Shvetsov MY, Chernova NA, Laguta PS, Khulamkhanova AZ, Karpov YA. A patient with arterial hypertension and transient renal artery stenosis: a case report. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023; 18(1):73–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801173>

Введение

Артериальная гипертония (АГ) в настоящее время является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Симптоматическая АГ составляет от 5–10% всех случаев АГ, а среди пациентов с резистентной гипертонией может достигать 50% [2]. Вазоренальная АГ — вторая по распространенности (после АГ при паренхиматозных заболеваниях почек) вторичная форма заболевания, которая встречается у 1–5% больных [3], ее развитие у взрослых чаще обусловлено атеросклерозом (90%), фибромышечной дисплазией (ФМД) почечных артерий (ПА) (10%) [4], реже — системными васкулитами (<1%), редко — сдавлением ПА (гематомой или опухолью), их врожденной патологией и субтотальным тромбозом [1–3, 5–7].

В данной статье представлен клинический случай ведения пациента с преходящим стенозом левой ПА и артериальной гипертензией.

Клинический случай

Пациент У. впервые обратился в ФГБУ «РКНПК (ныне — НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова)» в январе 2013 г. в возрасте 49 лет с анамнезом АГ в течение полугода, с повышением артериального давления (АД) максимально до 240/160 мм рт.ст. На фоне терапии бисопрололом 5 мг и амлодипином 5 мг/сут АД не снижалось менее 155/100 мм рт.ст. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек был обнаружен гемодинамически значимый стеноз проксимального отдела левой ПА при отсутствии изменений структуры и размеров обеих почек. В марте 2013 г. пациент госпитализирован для инвазивного обследования. При осмотре кожные покровы и слизистые обычной окраски. Индекс массы тела — 27. Показатели АД — 142/100 мм рт.ст., симметричные на обеих руках, ЧСС — 72 в мин, ритм правильный. В биохимическом анализе крови: гипокалиемия до 3,1 ммоль/л, повышение уровня креатинина до 136 мкмоль/л (рСКФ по формуле СКД-ЕРІ-53 мл/мин/1,73 м²), общий холестерин — 7,3 ммоль/л, ЛНП — 4,2 ммоль/л, в остальном без особенностей. Общий анализ крови, протромбин, АЧТВ, фибриноген — в норме. В общем анализе мочи белок — 0,06 г/л, в остальном без особенностей. По данным электрокардиограммы, трансторакальной эхокардиографии патология не обнаруживалась. Наличие стеноза левой ПА было подтверждено при скинтиграфии почек, где выявлено выраженное нарушение секреторной и экскре-

торной функции левой почки (ренограммы асимметричные, правая нормальная по амплитуде и временным параметрам накопления и выведения радиофармпрепарата, левая кумулятивного типа) (рис. 1) и при субтракционной ангиографии, при которой визуализирован субтотальный стеноз левой ПА. В правой ПА — без особенностей (рис. 2). Ангиографическое исследование осложнилось развитием постпункционной окклюзии правой лучевой артерии.

Локальный характер поражения одной ПА, гиперхолестеринемия, мужской пол, возраст старше 45 лет свидетельствовали в пользу атеросклеротического процесса. При ФМД, втором по частоте заболевании, приводящему к стенозу ПА, в редких случаях может быть фокальное поражение, однако чаще всего поражаются средний и дистальный участки артерии в отличие от атеросклеротического процесса, при котором в первую очередь поражается проксимальный отдел, подобно описываемому случаю. В то же время без морфологического подтверждения точно определить характер поражения сосудистой стенки не представлялось возможным.

Обсуждалось проведение дополнительного обследования и в случае верификации диагноза атеросклеротического гемодинамически значимого стеноза ПА — выполнение эндоваскулярной реваскуляризации. Пациент от реваскуляризации, а также от назначения препаратов, подавляющих РААС, отказался. Проводили лечение амлодипином в дозе 10 мг/сут в сочетании с бисопрололом, 5 мг/сут — с хорошим эффектом. Учитывая очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, назначен розувастатин 10 мг/сут, который пациент принимал нерегулярно.

В дальнейшем самочувствие пациента оставалось удовлетворительным, на фоне гипотензивной терапии АД сохранялось в пределах целевых значений. В 2018 г. перенес рецидивирующий тромбофлебит большой подкожной вены обеих нижних конечностей, с этого времени по назначению хирургов постоянно принимал ривароксабан.

При повторном обращении в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова МЗ РФ в августе 2021 г. на фоне приема амлодипина 2,5 мг/сут АД в пределах целевых значений; функция почек — без существенного ухудшения в сравнении с данными прошлого обследования в 2013 г. [креатинин — 140,5 мкмоль/л (рСКФ по формуле СКД-ЕРІ 48 мл/мин/1,73 м²)], общий холестерин — 6,9 ммоль/л, ЛНП — 4,7 ммоль/л (статин пациент не принимал).

При УЗИ почек и ПА нарушения проходимости основных ПА и гемодинамически значимых изменений показателей кровотока не выявлено. Размеры почек и паренхимы

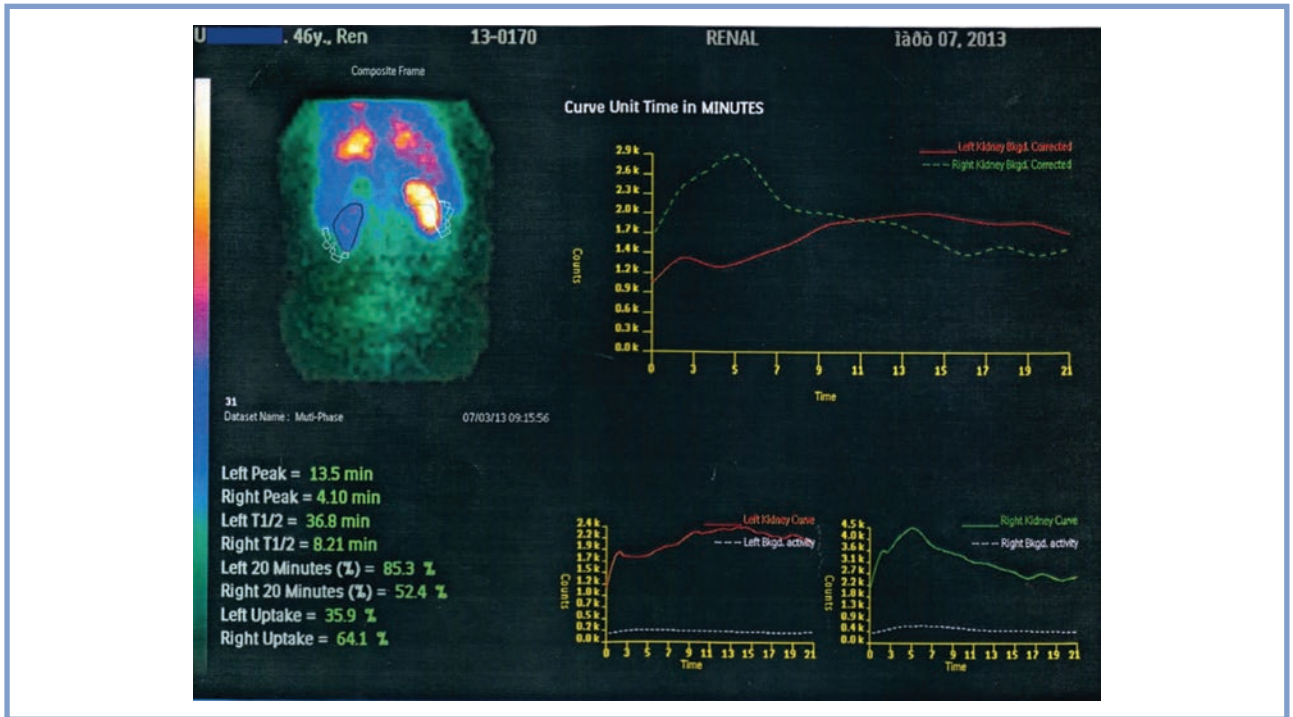


Рис. 1. Динамическая нефросцинтиграмма от 07.03.13.

Левая почка: T макс — 13,5 мин (N<6), t^{1/2} — более 20 мин (N<12). Правая почка: T макс — 4,1 мин (N<6), t^{1/2} — 12,31 мин (N<12).

Fig. 1. Dynamic renal scintigraphy dated March 7, 2013.

Left kidney: T max — 13.5 min. (N<6), t^{1/2} — > 20 min (N<12). Right kidney: T max — 4.1 min (N<6), t^{1/2} — 12.31 min (N<12).



Рис. 2. Ангиограмма почечных артерий. (Стрелкой указан стеноз левой почечной артерии).

Fig. 2. Angiography of renal arteries, stenosis of the left renal artery (arrow).

характеризуются уменьшенной толщиной левой почки и ее паренхимы по сравнению с правой, структура паренхимы левой почки сохранена. Признаков нефросклероза нет (рис. 3).

Результаты УЗИ были подтверждены другими обследованиями: по данным динамической нефросцинтиграфии параметры почечного кровотока обеих почек без особенностей. Выявленные изменения касались снижения экскреторной функций левой почки легкой степени и снижения скорости клубочковой фильтрации, больше слева (рис. 4).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием ПА никаких значимых изменений не обнаружено: ПА обычно расположены на одном уровне, хорошо развиты, нормального диаметра, с четкими контурами, проходимы, равномерно контрастированы на всем протяжении без признаков стенозирования. Почка обычно расположены, контуры их четкие, ровные, нормальных размеров. Накопление и выведение контрастного препарата почками симметричное, своевременное, корково-медуллярная дифференцировка не нарушена (рис. 5).

В связи с подозрением на повышенный риск тромбообразования проведено дополнительное обследование: уровень Д-димера, гомоцистеина в норме. Уровень антител к кардиолипину — в рамках нормальных значений. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК-факторов системы гемостаза выявлена гетерозиготная мутация в гене V фактора свертывания Лейдена (генотип G/A, гетерозиготный генотип). В остальных генах, значимых для активации гемостаза, изменений не обнаружено (рис. 6).

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить лечение амлодипином 2,5 мг/сут, ривароксабаном 20 мг/сут (СКФ по Кокрафту—Голду 53 мл/мин/1,73 м²) и аторвастатином 20 мг/сут.

Обсуждение

Таким образом, при повторном исследовании в 2021 г. признаков стеноза левой ПА, выявленного в 2013 г., уже не отмечалось, что потребовало пересмотра первоначальной гипотезы об атеросклеротической реноваскулярной болезни, для которой, как и для ФМД, не характерно обратное

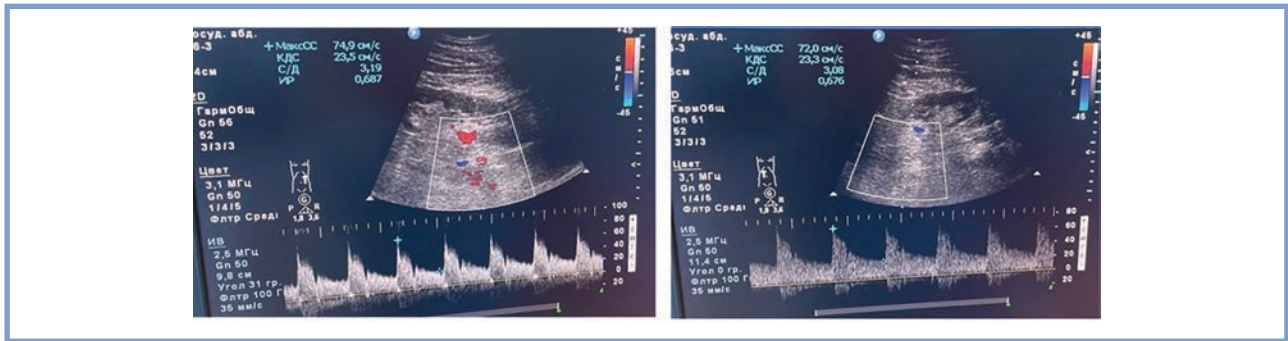


Рис. 3. Ультразвуковое исследование почечных артерий от 05.08.21.

Fig. 3. Ultrasound examination of renal arteries 08.05.21.

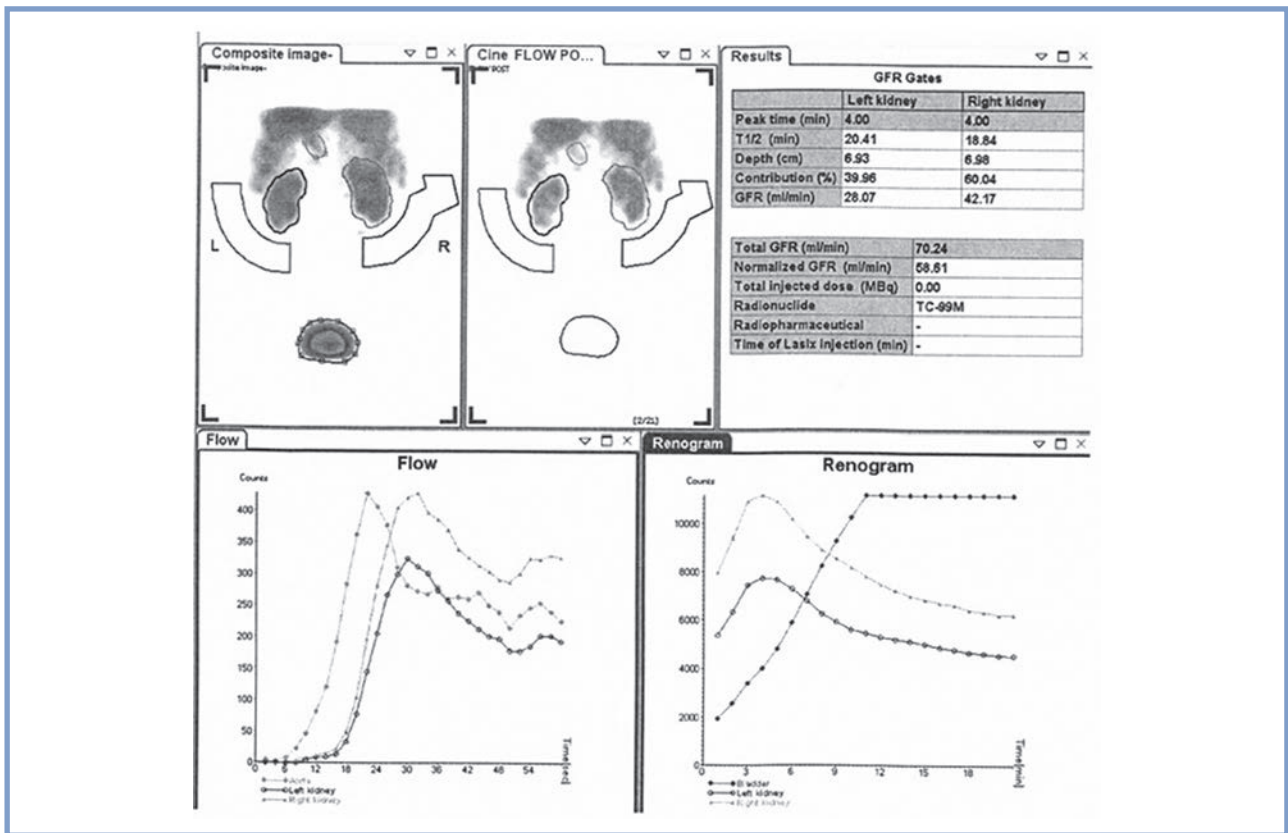


Рис. 4. Динамическая нефросцинтиграмма от 03.08.21.

Fig. 4. Dynamic renal scintigraphy dated 08.03.2021.

развитие стеноза. При системном васкулите (аортоартериите Такаясу) трудно было бы ожидать обратного развития стеноза, поскольку не проводилась иммуносупрессивная терапия. Общие признаки воспаления, характерные для этого заболевания на момент диагностики стеноза, также не выявлялись. Диагностическая ошибка (гипердиагностика стеноза в 2013 г., в том числе спазм артерии в ответ на введение диагностического катетера) исключалась, поскольку признаки стеноза выявляли с помощью разных исследований — ультразвуковой доплерографии, нефросцинтиграфии, ангиографии, которые выполнялись с января по март 2013 г. и результаты которых вполне согласовались между собой и сочетались с развитием тяжелой АГ. Локальный (отсутствие

протяженного поражения артерии) и обратимый характер стеноза послужил основанием обсуждать неокклюзирующий тромбоз, что становится еще более вероятным ввиду наличия в анамнезе тромботических эпизодов (постпункционная окклюзия правой лучевой артерии, перенесенный рецидивирующий тромбофлебит), а также выявленная врожденная тромбофилия — гетерозиготная мутация фактора V Лейдена. На момент обследования в 2021 г. другие факторы, свидетельствующие о высокой тромботической активности и/или наличии другой тромбофилии, ассоциированной с высоким риском тромбоза (антифосфолипидный синдром) не обнаружены (уровень Д-димера, гомоцистеина, антитела к кардиолипину — в рамках нормальных значений). Хотя связь

артериальных тромбозов с гетерозиготной мутацией Лейдена до сих пор не доказана, связь данной мутации с идиопатическими венозными тромбозами установлена [8–10]. В литературе имеются единичные описания «спонтанных» артериальных тромбозов ПА [11–13], в том числе тромбоза ПА при наличии Лейденской мутации [12, 14]. При анализе причин инфаркта почки случаи тромбофилии в небольшом проценте выявлялись, однако чаще всего обнаруживались заболевания ПА в виде ее атеросклеротического стеноза, диссекции или аневризмы (в том числе при ФМД) и эмболии, связанные преимущественно с фибрилляцией предсердий [15]. В настоящее время, по данным МСКТ с контрастированием, какие-либо изменения сосудистой стенки не визуализируются (см. рис. 5).

Окончательное суждение о состоянии стенки ПА можно было бы получить при инвазивном обследовании, однако риск осложнений превышает возможную пользу от такого вмешательства и не имеет смысла. С учетом нормального состояния клапанных структур, нормальных размеров сердца, отсутствия указания на нарушения ритма при длительном наблюдении эмболический генез тромбоза ПА у пациента У. не рассматривался.

Не менее интересным представляется вопрос о механизмах снижения функции почек. На момент первого обследования уже отмечалось снижение суммарной функции почек, также как и в отношении артериальной гипертензии, отсутствие регулярного контроля состояния здоровья пациента в прошлом не дает возможности точно установить сроки развития такого нарушения. Данные реносцинтиграфии свидетельствуют об асимметричном нарушении функций почек, которое соответствует преимущественно ухудшению перфузии левой почки. Даже тяжелая изолированная дисфункция одного органа может не сопровождаться падением суммарной СКФ в случае, если контралатеральная почка сохраняет достаточный функциональный резерв. Однако в 2013 г. СКФ суммарно составляла 53 мл/мин/1,73 м², что не может быть объяснено исключительно снижением перфузии левой почки как следствия стеноза ПА, учитывая относительно молодой возраст пациента, более вероятно развитие микрососудистого поражения почек, ассоциированное с тромбофилией, вызвавшей неокклюзирующий тромбоз левой ПА. Тромботическая микроангиопатия, характерная для нефропатий, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом и другими тромбофилическими состояниями, характеризуется мультифокальными участками ишемии ткани почек, обусловленными множественными тромбоцитарными микротромбами и гиперплазией комплекса интима-медиа сосудов резистивного типа. Выявить такие микроструктурные изменения почек возможно с помощью пункционной биопсии почки, однако учитывая высокий риск осложнений, она применяется лишь в тех случаях, когда ее результаты имеют решающее значение для выбора тактики лечения. В данном же случае она была нецелесообразна.

По данным повторного обследования в 2021 г. асимметрия функционального состояния почек была уже не столь отчетливой. «Выравнивание почек» по состоянию их функции может быть обусловлено, с одной стороны, улучшением перфузии левой почки вследствие регрессии неокклюзирующего тромбоза, а с другой стороны, — повреждающим воздействием артериальной гипертензии на правую, ишемизированную почку, которое отмечалось в 2013 г. и далее, пока АГ не приняла более легкий характер течения. В целом СКФ за прошедшие 8 лет снизилась всего на

5 мл/мин/1,73 м², что дает основание расценивать течение хронической болезни почек как доброкачественное.

Представленный случай демонстрирует не только возможность развития переходящего стеноза ПА, связанного с ее неокклюзивным тромбозом, но и развитие у одного и того же пациента АГ, имеющей сложную природу. При первом обращении в 2013 г. цифры АД были очень высокими в связи с очевидной связью АГ со стенозом ПА. Основной причиной АГ при стенозе ПА является ишемия юктагломерулярного аппарата, приводящая к повышенной продукции почками ренина, и, как следствие, к избыточной выработке ангиотензина II (мощного вазоконстриктора и стимулятора выработки альдостерона), а также ишемия почечной ткани с возможным повреждением простагландин-синтезирующих клеток, участвующих в регуляции АД [3]. При обследовании летом 2021 г. уже в отсутствие стеноза ПА уровень АД был значительно ниже: для достижения целевого уровня было достаточно монотерапии небольшими дозами гипотензивных препаратов, и болезнь утратила черты синдрома реноваскулярной АГ. С учетом сохраняющихся в 2021 г. признаков повреждения левой почки нельзя полностью исключить участие хронической болезни почек в подержании АГ, но мягкий характер АГ, курирование при многолетнем течении не позволяют считать основным ее нефрогенный генез.

Единые рекомендации по ведению больных при выявлении тромбоза в системе ПА отсутствуют. При окклюзивном тромбозе ПА эндоваскулярное лечение проводится для спасения органа, эффективно в первые часы и применимо в основном при своевременно выявленной тромбоземболии (например, вследствие фибрилляции предсердий или клапанной патологии), когда в ходе лечения целесообразно рассмотреть возможность тромбэкстракции. В случае неокклюзивного тромбоза однозначного решения в выборе лечения нет [1, 5, 16]. Проведение эндоваскулярного лечения при тромбозе артерии, даже с применением защиты от дистальной эмболии, с установкой стент-графта сопряжено с эмболическим дополнительным риском дистальной эмболии и инфаркта почки. Из-за малочисленности наблюдений сравнение терапевтического и эндоваскулярного методов не проводилось. Обнаружение тромба в ПА представляет угрозу прогрессирования тромбоза и развития инфаркта почки. При артериальных тромбозах в других бассейнах (например, в коронарном) основу медикаментозного лечения для восстановления просвета артерии составляют как антитромботические препараты, направленные на разрушение тромба и подавление каскада коагуляции (тромболитики, антикоагулянты), так и антитромбоцитарные препараты. При выявлении тромбоза в ПА на первом этапе рекомендуется начинать антикоагулянтную терапию (при остром тромбозе — рассмотреть тромболитическую терапию), оценить необходимость и возможность назначения антитромбоцитарной терапии и проводить динамическое наблюдение за симптомами болезни, УЗИ почек в динамике, контроль за выделительной функцией почек, анализами мочи [11, 17]. В описанном в литературе случае тромбоза ПА у пациентки с Лейденской мутацией тромболитическая терапия была неэффективна, у пациентки развился инфаркт почки. Исчезновение тромба произошло после длительной терапии кумариновыми производными [14]. При лечении тромбоза ПА у пациента с Covid-19 эффект также был получен при лечении прямыми антикоагулянтами, сначала парентерально, затем перорально в сочетании с клопидогрелом [13]. В си-

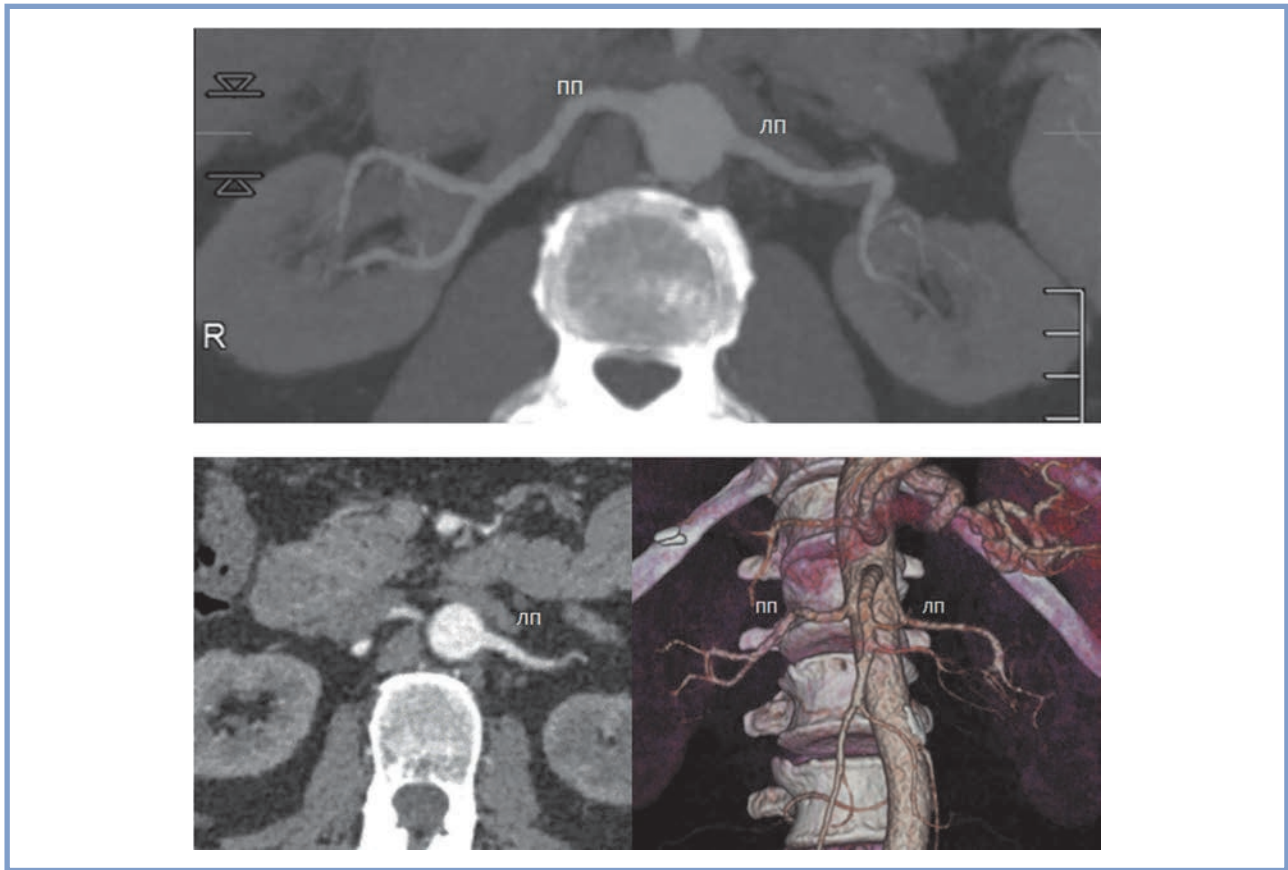


Рис. 5. Мультиспиральная томограмма забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием от 06.08.21. ЛП — левая почечная артерия; ПП — правая почечная артерия.

Fig. 5. Contrast-enhanced CT of retroperitoneal space dated 08.06.21. ЛП — left renal artery, ПП — right renal artery.

Позиция 1	Ген Фактора V Лейдена 1691 G>A R506Q (rs6025)	генотип G/A	Гетерозиготный генотип (не норма)
Позиция 2	Ген Протромбина 20210 G>A (rs1799963)	генотип G/G	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 3	ген Ингибитора активатора плазминогена 1 типа промоторный регион -675 5G>4G (rs1799768)	генотип 5G/5G	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 4	Ген фактора свертываемости F XIII V34L 103 G>T (rs5985)	генотип G/G	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 5	Ген тромбоцитарного гликопротеина GPIIb L33P (ITGB3) 1565 T>C (rs5918)	генотип T/T	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 6	Ген тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2-2 интегрин 807 C>T (rs1126643)	генотип C/C	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 7	Ген фактора свертываемости F VII Arg353Gln 10976G>A (rs6046)	генотип G/G	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 8	ген бета-фибриногена позиция -455 G>A (rs1800790)	генотип G/G	Гомозиготный генотип (норма)
Фолатный цикл			
Позиция 1	Ген 5.10- метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) 677 C>T (rs1801133)	генотип C/C	Гомозиготный генотип (норма)
Позиция 2	Ген 5.10- метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) 1298 A>C (rs1801131)	генотип C/C	Гомозиготный генотип (не норма)

Рис. 6. Результаты молекулярно-генетического исследования ДНК системы гемостаза.

Fig. 6. DNA analysis for hemostatic system.

туации необходимости спасения единственной почки при неэффективности антикоагулянтного лечения у пациента с дилатационной кардиопатией эндovasкулярное лечение оказалось успешным даже через 2 недели после тромбоэмболического эпизода [17]. В описываемом нами случае сроки исчезновения тромба и связь восстановления кровотока с лечением ривароксабаном, начатом через 5 лет после выявленного тромбоза, установить не представляется возможным. Вероятно, спонтанный тромболизис произошел на более ранних этапах болезни. С учетом эффективности лечения и отсутствия тромботических эпизодов на проводимом лечении было решено продолжить антикоагулянтную терапию в прежнем объеме.

Заключение

Представленный случай демонстрирует важность дифференциальной диагностики при выявлении вазоренальной гипертензии. Под маской атеросклеротической реноваскулярной болезни у пациента с тромбофилией развился неокклюзивный тромбоз почечной артерии, приведший к её динамическому стенозу с последующим полным восстановлением кровотока и значительным снижением степени артериальной гипертензии.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллвальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартану Н.Э., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartan NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotoskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
2. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Seccia TM. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27(6):547-560. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
3. Чикхладзе Н.М., Чазова И.Е. Вторичные формы артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2011;60(1):5-10. (In Russ.). Chikhladze NM, Chazova IE. Secondary forms of arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2011;60(1):5-10.
4. Козлова Е.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Миронов В.М., Кушнир В.В., Василенко Е.И., Милько О.В., Карпов Ю.А. Особенности ведения больной с фибромышечной дисплазией почечных артерий: клинический случай. *Кардиология*. 2022;62(8):65-68. Kozlova EV, Bulkina OS, Lopukhova VV, Mironov VM, Kushnir VV, Vasilenko EI, Milko OV, Karpov YuA. Management of the patient with renal artery fibromuscular dysplasia: clinical case. *Kardiologiya*. 2022;62(8):65-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.8.n2069>
5. Safian RD. Renal artery stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2021; 65:60-67. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.03.003>
6. Руководство по кардиологии под ред. Е.И. Чазова. Том 2. М.: Практика; 2014;410. Rukovodstvo po kardiologii pod red. E.I. Chazova. Tom 2. M.: Praktika; 2014;410. (In Russ.).
7. Aboyans V, Charalambos Vlachopoulos (ed.), 'Renal artery disease', in A. John Camm and others (eds), The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 3 edn, The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2018; online edn). <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0781>
8. Панченко Е.П., Балахонova Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Саидова М.А., Шахматова О.О., Явелов И.С. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:44-77. Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, Komarov AL, Kropachyova ES, Saidova MA, Shahmatova OO, Yavelov IS. Diagnosis and management of pulmonary embolism eurAsian association of cardiology (eac) clinical practice guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:44-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>
9. Ridker P, Hennekens C, Lindplaitner K, Stampfer M, Eisenberg P, Miletich J. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(14):912-917. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321403>
10. Thomas RH. Hypercoagulability Syndromes. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(20):2433-2439. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.20.2433>
11. Singh S, Wang L, Yao QSh, Jyotimallika J, Singh Sh. Spontaneous Renal Artery Thrombosis: An Unusual Cause of Acute Abdomen. *North American Journal of Medical Sciences*. 2014;6(5):234-236. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.132944>
12. Saeed K. Renal infarction. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2012;5:119-123. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S33768>
13. Huang H, Lin Ch, Chen Y, Wu X, Lin M, Chen S, Li K. Renal artery thrombosis in SARS-CoV-2 infection: a case report. *BMC Nephrology*. 2022;23:175. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02808-5>
14. Le Moine A, Chauveau D, Grünfeld JP Acute renal artery thrombosis associated with factor V Leiden mutation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(10):2067-2069. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.10.2067>
15. Faucon AL, Bobrie G, Jannot AS, Azarine A, Plouina PF, Azizi M, Amar L. Cause of renal infarction: a retrospective analysis of 186 consecutive cases. *Journal of Hypertension*. 2018;36:634-640. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001588>
16. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L EL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extra-cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *European Heart Journal*. 2018;39(9):763-821. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
17. Koivuvita N, Tertti R, Heiro M, Manner I, Metsärinne K. Thromboembolism as a cause of renal artery occlusion and acute kidney injury: the recovery of kidney function after two weeks. *Case Reports in Nephrology and Urology*. 2014;4(1):82-87.

Поступила 31.12.2022

Received 31.12.2022

Принята к печати 17.01.2023

Accepted 17.01.2023

Обратимая кардиомиопатия смешанного генеза у пациента, перенесшего COVID-19 тяжелого течения: клинический случай

© О.О. ШАХМАТОВА, Е.П. ПАНЧЕНКО, Н.Ю. МИРОНОВ, О.В. СТУКАЛОВА, Т.В. БАЛАХОНОВА, М.И. МАКЕЕВ

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

Резюме

В статье представлен клинический случай полностью обратимой кардиомиопатии у пациента, перенесшего COVID-19 тяжелого течения. Помимо развития сердечной недостаточности больной перенес тромбоз брюшной аорты, артерий нижних конечностей, инфаркт почки. На момент обращения фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла 18%. Первичным диагнозом был миокардит, однако магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием гадолинием диагноз не подтвердила, тропонин в норме. Сохранялась тахиформа фибрилляции предсердий (ФП), впервые верифицированная за неделю до манифестации COVID-19. На фоне COVID-19 отмечалось ускользание эффекта ритмурежающей терапии. По данным коронарографии выявлен субтотальный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии. На фоне реваскуляризации миокарда, достижения нормосистолии, оптимальной медикаментозной терапии через 6 мес. достигнут прирост ФВ ЛЖ до 45%. После кардиоверсии сократительная функция ЛЖ полностью восстановилась: ФВ ЛЖ 60%. Состояние пациента было расценено как кардиомиопатия смешанного генеза с преобладающей ролью «классической» сердечно-сосудистой патологии, течение которой, вероятно, было модифицировано COVID-19. В статье также обсужден потенциальный вклад COVID-19 в течение сердечно-сосудистой патологии в отсроченном периоде заболевания.

Ключевые слова: обратимая кардиомиопатия, COVID-19, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, рефралон, тромбоз.

Информация об авторах:

Шахматова О.О. — <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>

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

Мионов Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

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

Балахонова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

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

Автор, ответственный за переписку: Шахматова О.О. — e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Как цитировать:

Шахматова О.О., Панченко Е.П., Мионов Н.Ю., Стукалова О.В., Балахонова Т.В., Макеев М.И. Обратимая кардиомиопатия смешанного генеза у пациента, перенесшего COVID-19 тяжелого течения: клинический случай. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):80–86. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801180>

Reversible mixed cardiomyopathy in a patient recovered from severe COVID-19: a case report

© О.О. ШАХМАТОВА, Е.П. ПАНЧЕНКО, Н.Ю. МИРОНОВ, О.В. СТУКАЛОВА, Т.В. БАЛАХОНОВА, М.И. МАКЕЕВ

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

We present reversible cardiomyopathy in a patient recovered from severe COVID-19. In addition to heart failure, the patient had thrombosis of abdominal aorta, lower extremity arteries and kidney infarction. At admission, the left ventricular ejection fraction (LVEF) was 18%. Primary diagnosis was SARS-CoV-2-induced myocarditis. However, cardiac MRI with delayed gadolinium enhancement revealed no fibrosis or active myocarditis. Troponin was normal. Atrial fibrillation persisted. Arrhythmia was first verified a week before COVID-19. Previously effective treatment failed to support adequate heart rate after COVID-19. Angiography revealed subtotal stenosis of the left anterior descending artery. After strict rate control and percutaneous coronary intervention, the patient was discharged on optimal medical therapy. Six months later, LVEF was 45%. Pulmonary vein isolation and cardioversion were performed. One week later, LVEF was 60%. In our opinion, this was a mixed cardiomyopathy with predominant role of AF and myocardial ischemia. Probably, COVID-19 modulated natural course of cardiovascular pathology. We also discuss potential contribution of COVID-19 to the course of cardiovascular pathology in long-term period of disease.

Keywords: reversible cardiomyopathy, COVID-19, chronic heart failure, atrial fibrillation, niferidil, thrombosis

Information about the authors:

Shakhmatova O.O. — <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>

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

Mironov N.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

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

Balakhonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Makeev M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>

Corresponding author: Shakhmatova O.O. — e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

To cite this article:

Shakhmatova OO, Panchenko EP, Mironov NY, Stukalova OV, Balakhonova TV, Makeev MI. Reversible mixed cardiomyopathy in a patient recovered from severe COVID-19: a case report. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):80–86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801180>

Введение

Сердечная недостаточность (СН) при COVID-19 — очень гетерогенный синдром, который может быть обусловлен не столько истинным миокардитом, сколько сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (в том числе ранее не диагностированной или впервые манифестировавшей), острым гемодинамическим стрессом, а также повреждением миокарда вследствие системного воспаления, ишемии миокарда, стрессовой кардиопатии, тромбоза микроциркуляторного русла. Неизвестно, каков истинный вклад собственно инфекционного процесса в механизмы развития СН, обратима ли ковид-ассоциированная кардиопатия, есть ли особенности дальнейшего течения заболевания и долгосрочного прогноза у таких пациентов, поскольку большая часть описанных клинических случаев ограничивается госпитальным периодом [1–3]. В настоящее время ясно, что в течение года после COVID-19 именно СН создает максимальное среди всех сердечно-сосудистых нозологий дополнительное «бремя» заболеваемости — плюс 11,7 случаев на 1000 пациентов в год [4].

Мы представляем клинический случай полностью обратимой тяжелой кардиомиопатии, развившейся на фоне COVID-19. Первичные лечебно-диагностические мероприятия у этого пациента были описаны нами ранее [5], в данной статье акцент сделан на течение заболевания в последние 18 мес.

Клиническое наблюдение

В НМИЦК им. Е.И. Чазова в марте 2021 г. был госпитализирован мужчина, 63 лет, с декомпенсацией СН по обоим кругам кровообращения и перемежающейся хромотой (ПХ) IIb стадии.

В течение 7 лет страдал гипертонической болезнью, ранее курил. Впервые СН манифестировала в декабре 2020 г., тогда же впервые была верифицирована тахиформа фибрилляции предсердий (ФП) неизвестной давности (вероятно, около 6–7 мес, к врачу не обращался из-за карантинных мероприятий). Выявлено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 45%, тромбоз ушка левого предсердия (УЛП), в связи с чем кардиоверсия не проводилась.

Через неделю после выписки из кардиологического стационара манифестировал COVID-19, протекавший

в тяжелой форме. Терапия тоцилизумабом, дексаметазоном, парентеральными антикоагулянтами. Несмотря на прием 100 мг метопролола, частота сокращения желудочков (ЧСЖ) вновь возросла до 130 уд/мин. ФВ ЛЖ снизилась до 30%. Уровень тропонина не определялся. При выписке была назначена неоправданно низкая доза апиксабана — 2,5 мг 2 раза в день.

Через несколько дней у пациента развилась острая ишемия левой нижней конечности. Выявлен множественный тромбоз артерий обеих нижних конечностей (глубокой и поверхностной бедренной, подколенной, передней большеберцовой слева, подколенной справа) (рис. 1, а), а также пристеночный тромбоз инфраренального отдела брюшной аорты и инфаркт правой почки неизвестной давности. Обсуждалось хирургическое лечение, однако в связи с дальнейшим снижением ФВ ЛЖ до 18% выбрана консервативная тактика. На фоне усиления антитромботической терапии острая ишемия левой нижней конечности разрешилась, сохранялась ПХ IIb.

В марте 2021 г. на момент поступления в НМИЦК отмечалось усугубление тахикардии (ЧСЖ 150–160 уд/мин, несмотря на прием 100 мг метопролола), диффузное снижение сократимости ЛЖ (ФВ 18%), расширение всех камер сердца (рис. 2, а); уровень NT-проBNP составлял 9236 пг/мл. Изначально в качестве ведущей причины поражения сердца рассматривался миокардит, однако по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием признаков текущего воспаления (отека, гиперемии, повреждения кардиомиоцитов по данным T1- и T2-взвешенных изображений), а также фиброза не выявлено (рис. 2, б). Высокочувствительный тропонин не повышен (24,1 пг/мл), признаков системного воспаления нет (клинический анализ крови без особенностей, СРБ — 2,6 мг/л). Таким образом, убедительных данных за миокардит получено не было. Зон нарушений локальной сократимости миокарда не обнаружено, что исключало постинфарктный кардиосклероз в качестве причины СН. Выполнена коронароангиография (КАГ), наблюдался субтотальный стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) в проксимальном сегменте. Таким образом, у пациента диагностирована смешанная кардиомиопатия, обусловленная тахисистолической ФП неизвестной давности и персистирующим ишемией, гипертонической кардиомиопатией, а также возможным повреждением миокарда во время COVID-19.

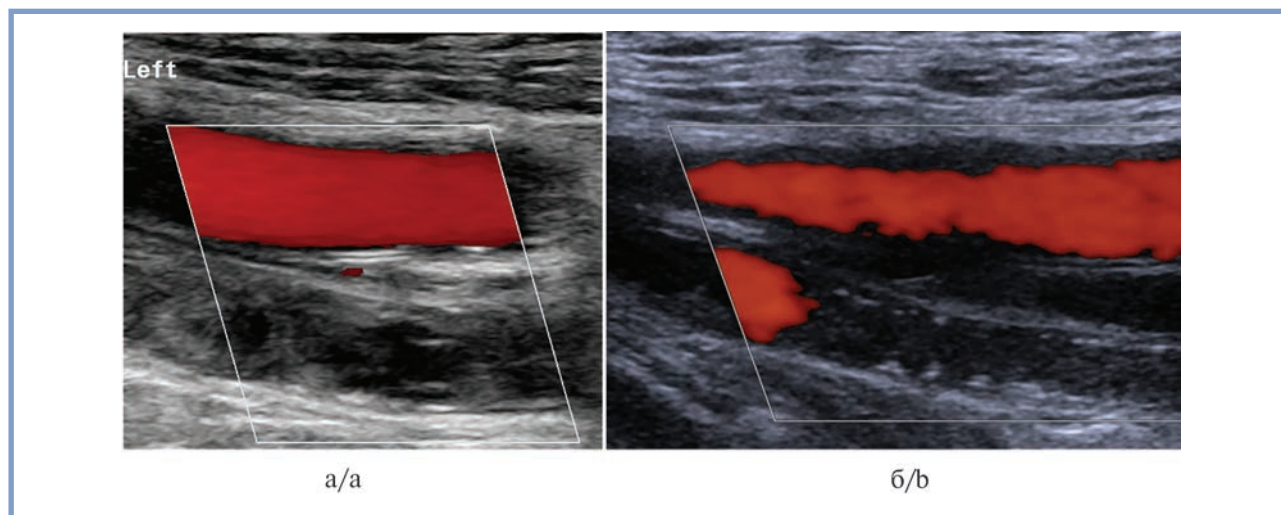


Рис. 1. Динамика тромбоза глубокой бедренной артерии слева (цветовое доплеровское картирование кровотока).
 а — исходно (окклюзирующий тромбоз от устья); б — через 10 мес антитромботической терапии (реканализация проксимальной части артерии).

Fig. 1. Dynamics of deep femoral artery thrombosis on the left (Doppler ultrasound).
 а — baseline thrombosis; б — after 10 months of antithrombotic therapy (recanalization of proximal arterial segment).

На фоне оптимальной медикаментозной терапии (включая достижения нормосистолии) ФВ ЛЖ увеличилась до 20—23%. Тромб в УЛП отсутствовал, однако кардиоверсия не проводилась в связи с высокой степенью спонтанного ЭХО-контрастирования. После ангиопластики со стентированием ПНА пациент отметил существенное уменьшение одышки, которую мы расценили в том числе как эквивалент стенокардии. Через 5 сут после стентирования ФВ ЛЖ составила 25—27%, концентрация NT-проВ-НР была в 2 раза ниже исходной. Пациенту продолжена терапия: сакубитрил/валсартан 100 мг, эплеренон 25 мг, дапаглифлозин 10 мг, фурасемид 40 мг, бисопролол 10 мг, дигоксин 0,25 мг, дабигатран 300 мг, клопидогрел 75 мг в течение 6 мес с последующей отменой, аторвастатин 40 мг. В дальнейшем в связи с недостижением целевых значений липопротеидов низкой плотности (ЛНП) была подобрана следующая схема: аторвастатин 80 мг, эзетимиб 10 мг, алирокумаб 75 мг 2 раза в мес. ЛНП снизились до 1,04 ммоль/л.

Через 3 мес самочувствие пациента существенно улучшилось: одышка беспокоила только при быстрой ходьбе, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен прирост глобальной сократимости миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 30%). Через 6 мес отмечалось дальнейшее улучшение сократимости ЛЖ (ФВ 43—45%), нормализация его размеров, сокращение ЛП с 126 до 90 мл. Принимая во внимание несомненную роль ФП в генезе сохраняющейся кардиомиопатии, было принято решение о кардиоверсии и абляции устьев легочных вен (УЛВ), несмотря на достаточно длительное персистирование ФП. Выполнена криоабляция УЛВ, однако изоляция легочных вен не сопровождалась восстановлением синусового ритма, а трехкратные попытки электрической кардиоверсии по завершении абляции оказались безуспешными. В дальнейшем рассматривалась попытка медикаментозного восстановления ритма, однако по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) отмечалось нарастание спонтанного ЭХО-контрастирования в УЛП до IV степени, кардиоверсия не проводилась.

Через 1,5 мес после завершения основных репаративных процессов в УЛП повторно выполнена ЧПЭхоКГ: сохранялась высокая степень ЭХО-контрастирования и низ-

кая скорость кровотока в УЛП. По-видимому, это было связано с возобновлением тахисистолии, несмотря на прием ритмурежающих препаратов в прежнем объеме. Вероятно, возобновление тахисистолии могло ассоциироваться с автономной денервацией вследствие повреждения ганглионарных сплетений в зоне абляционного воздействия [6]. Доза бисопролола увеличена до 15 мг, достигнута нормосистолия, выраженность одышки вернулась к уровню, предшествовавшему абляции. Вновь была выполнена ЧПЭхоКГ, не выявившая высоких степеней спонтанного ЭХО-контрастирования. Принимая во внимание предшествующую неэффективность электрической кардиоверсии, было принято решение о проведении кардиоверсии с использованием рефралона — отечественного антиаритмика III класса, продемонстрировавшего высокую эффективность у пациентов с персистирующей ФП, в том числе после неэффективных попыток электроимпульсной терапии и введения амиодарона [7]. Синусовый ритм восстановился после введения рефралона в дозе 10 мг/кг (рис. 3). Учитывая отсутствие клинических проявлений недостаточности кровообращения (НК) после кардиоверсии, для предупреждения рецидивов ФП был назначен соталол 80 мг в сутки.

Пациент отметил полное исчезновение одышки, существенный прирост толерантности к физической нагрузке, нормализацию артериального давления (ранее сохранялась гипотония). На 5-е сутки после кардиоверсии произошло полное восстановление сократительной функции ЛЖ (ФВ 60%). Через 10 и 16 мес после COVID-19 (см. рис. 2, г) выполнялось МРТ сердца: признаков фиброза миокарда ЛЖ в отсроченном периоде не выявлено. На момент контрольного визита в сентябре 2022 г. у пациента сохраняется синусовый ритм, явления НК отсутствуют, глобальная сократимость ЛЖ в норме, ВNP 29,5 пг/мл. Уровень физической активности ограничивается только ПХ, возникающей при длительной быстрой ходьбе.

Помимо фактического разрешения кардиомиопатии у пациента достаточно благоприятно протекает «сосудистый» компонент его заболевания: рецидива стенокардии не было, периферический атеросклероз не прогресси-

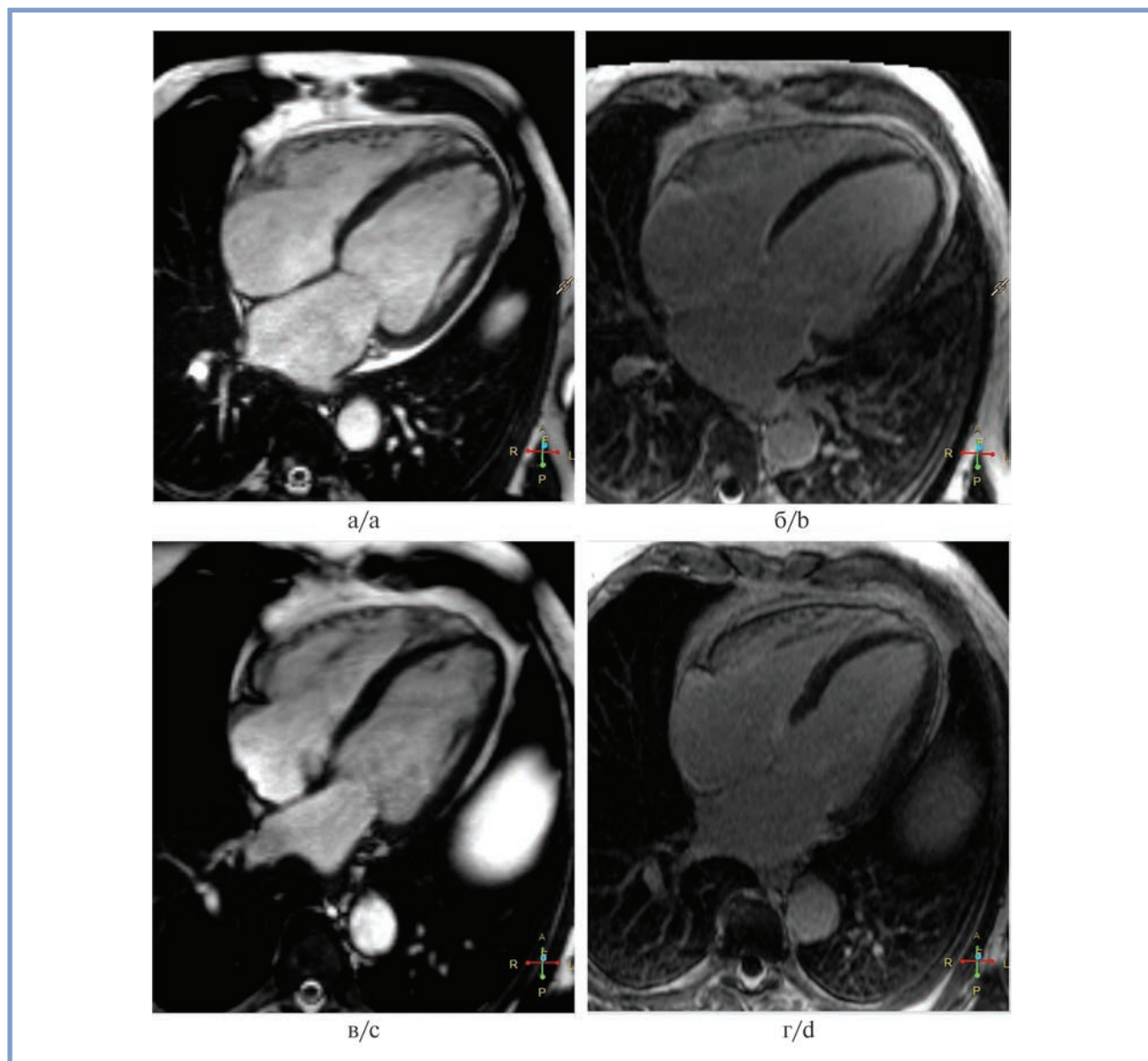


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма сердца.

а — четырехкамерная позиция исходно; б — исследование с отсроченным контрастированием гадолинием исходно; в — четырехкамерная позиция через 10 мес; г — исследование с отсроченным контрастированием гадолинием через 10 мес.

Fig. 2. Cardiac MRI.

a — 4-chamber position at baseline; b — MRI with delayed gadolinium enhancement at baseline; c — 4-chamber position after 10 months; d — MRI with delayed gadolinium enhancement after 10 months.

вал. Выявлена реканализация проксимальной части глубокой бедренной артерии (места отхождения коллатералей), тibiоперонеального ствола слева, отмечается существенный прирост дистанции безболевого ходьбы (ПХ 1). Тромбоэмболические осложнения не рецидивировали, что иллюстрирует концепцию отсутствия сохраняющегося повышенного риска тромботических осложнений в отдаленном периоде после COVID-19.

Обсуждение

Нами представлен случай развития тяжелой СН на фоне COVID-19, полностью разрешившейся в условиях пол-

ного объема современных лечебно-диагностических мероприятий. Мы полагаем, что в генезе заболевания ведущую роль имела «классическая» сердечно-сосудистая патология — тахиформа ФП и ишемия миокарда, которая не была своевременно диагностирована и в полной мере компенсирована. Вклад потенциального ковид-ассоциированного повреждения миокарда в данном случае сложно оценить объективно. Вероятно, COVID-19 модифицировал течение основных заболеваний, а также оказал косвенное негативное влияние в виде отсроченного обращения пациента за медицинской помощью.

Этот случай иллюстрирует одну из существенных, на наш взгляд, причин всплеска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в период пандемии — ограничение полу-



Рис. 3. Медикаментозная кардиоверсия рефралом (12-канальное холтеровское мониторирование ЭКГ).

Fig. 3. Cardioversion with refralon (12-channel Holter ECG monitoring).

чения медицинской помощи. Кроме того, зачастую преувеличивается этиологическая роль перенесенного ранее инфицирования SARS-CoV2 в генезе отсроченных сердечно-сосудистых осложнений. Многие типичные кардиальные симптомы расцениваются как «постковид», что влечет за собой недостаточный объем стандартных кардиологических лечебно-диагностических мероприятий. Несмотря на активные исследования в этом направлении, к настоящему времени так и не получено данных о каком-то особом, специфическом ковид-ассоциированном поражении сердца в долгосрочной перспективе. COVID-19 чаще выступает триггером для манифестации ССЗ, воздействующим на уже имеющийся субстрат, либо модулирует течение имеющегося заболевания.

Известно, что распространенность впервые выявленной ФП у пациентов в острой фазе COVID-19 существенно выше, чем в популяции [8]. Однако чаще ФП развивается у пациентов с исходно имеющимися классическими факторами риска этого заболевания, т.е., вероятно, уже сформирован субстрат в ЛП. Кроме того, у пациентов с сопутствующими ССЗ во время COVID-19 чаще присутствуют триггеры, запускающие ФП: гипоксия, гипотония, требующая применения прессорных аминов, увеличение давления в камерах сердца [8]. Для нашего пациента более актуально другое наблюдение: у недавно перенесших COVID-19 пациентов может меняться течение ранее диагностированной ФП, что выражается в увеличении частоты пароксизмов, нарастании ЧСЖ, большей резистентности ФП к ритмурежающей терапии, снижении эффективности антиаритмической терапии, кардиоверсии и абляции. Это может быть связано с модификацией аритмогенного субстрата в миокарде в связи с его острым повреждением, изменением гемодинамики, временным нарушением экспрессии моле-

кул ACE2 на поверхности кардиомиоцитов, нарушением межклеточных контактов на фоне персистирующего воспаления и прочего [9]. Мы полагаем, что еще одним механизмом влияния перенесенного COVID-19 на течение ФП может стать развитие автономной дисфункции с преобладанием симпатических влияний, сохраняющейся в течение многих месяцев после острой фазы заболевания [10]. В отдельных редких случаях автономная дисфункция как проявление «ковидного сердца» может быть обусловлена персистирующим экссудативным перикардитом: воспалительный выпот может «раздражать» ганглии предсердий [11]. Возможно, резистентность нашего пациента к ранее эффективным дозам ритмурежающих препаратов являлась в том числе следствием преходящего «постковидного» изменения вегетативного модулирования электрофизиологических процессов в миокарде. Так или иначе, но влияние перенесенного COVID-19 на течение ФП носит, по-видимому, преходящий характер, поскольку развитие фиброза миокарда предсердий как осложнение COVID-19 не типично и является скорее казуистикой [12].

Острый период течения COVID-19 характеризуется эндотелиальной дисфункцией, а также избыточной стимуляцией образования *vasa vasorum* и кровоизлияниями в атерому из несовершенных сосудов, что может приводить к прогрессированию атеросклероза с клиническими проявлениями в отсроченном периоде [13]. Мы полагаем, что у нашего пациента тяжело протекавший COVID-19 мог спровоцировать прогрессирование исходно имевшегося поражения ПНА до субтотального стеноза и развития ишемической кардиопатии.

Наконец, накопившиеся к настоящему времени данные позволяют заключить, что перенесенный COVID-19 редко является единственной причиной развития и/или

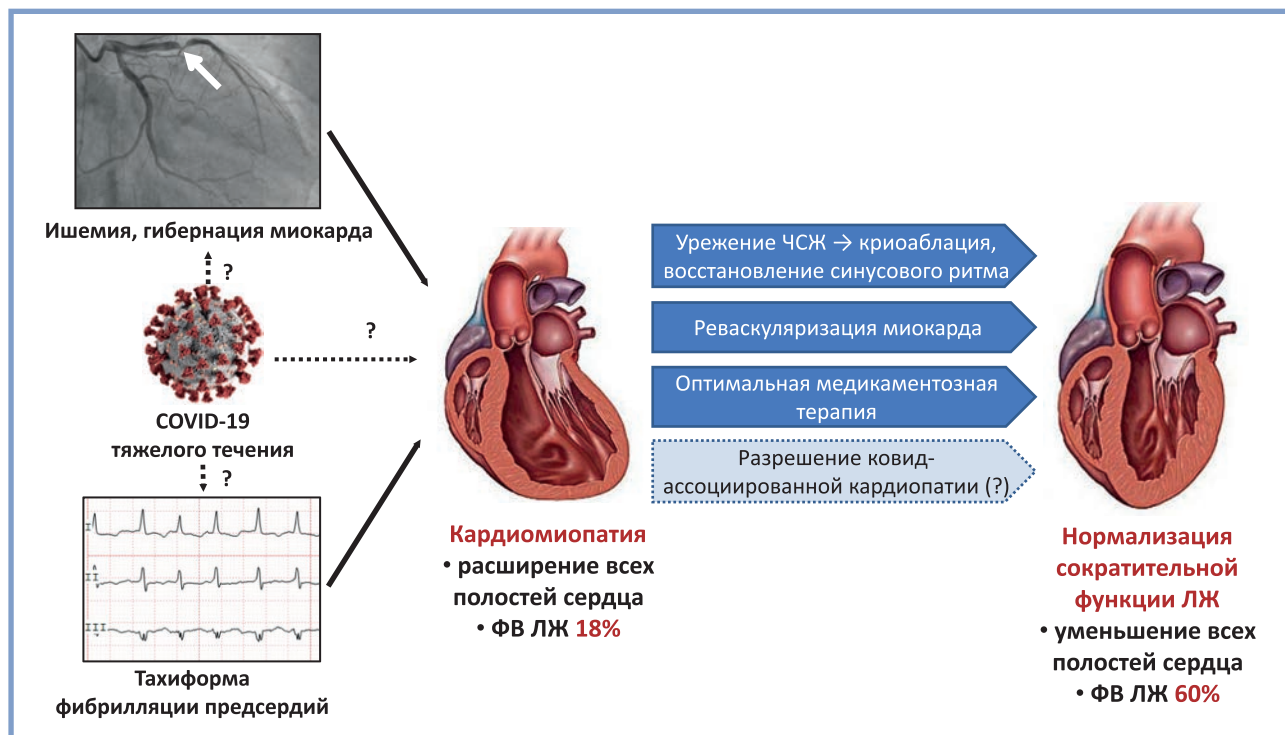


Рис. 4. Предполагаемые механизмы развития и разрешения кардиомиопатии у представленного пациента.

Fig. 4. Possible mechanisms of development and regression of cardiomyopathy in our patient.

декомпенсации СН в отсроченном периоде после завершения острой фазы заболевания. Чаще всего у таких пациентов миокард исходно скомпromетирован. Многочисленные исследования, которые продемонстрировали наличие признаков воспаления в миокарде через несколько недель после перенесенного COVID-19 (чаще всего по данным МРТ) не содержали информации о клинической значимости этого явления, а также за ними не следовали публикации с описанием исхода этого воспаления в дилатационную кардиомиопатию или массивный фиброз миокарда [14]. Вероятно, поражение миокарда, развивающееся в острой стадии COVID-19, может быть отнесено к разряду обратимых, хотя некоторые исследователи сообщают о развитии фиброза миокарда. Однако в большинстве публикаций на эту тему нет данных об исходном состоянии миокарда, не всегда присутствует контрольная группа [15]. Даже в этих работах общая площадь выявляемого фиброза не высока, и предполагаемый объем поражения миокарда может быть причиной нарушений ритма и проводимости сердца [12], но не снижения глобальной сократимости ЛЖ.

В настоящее время обсуждается гипотеза персистенции тромбоза микроциркуляторного русла как возможного механизма постковида. Теоретически этот же механизм может лежать в основе снижения сократимости миокарда. Однако четких доказательств эта гипотеза не имеет, и такое поражение трудно верифицировать *in vivo*. Применительно к нашему пациенту, уже через 3 мес после ковида уровень Д-димера не был повышен, при проведении КАГ дистальное русло коронарных артерий заполнялось нормально.

В представленном случае у пациента с ФВ ЛЖ 18% через 3 мес после перенесенного COVID-19 не было признаков персистирующего воспаления или продолжающегося повреждения миокарда, по данным МРТ сердца через 3, 10 и 16 мес после заболевания не было данных о фиброзе миокарда ЛЖ. Мы полагаем, что последующая нормализация сократимости миокарда ЛЖ, в первую очередь, является следствием лечения классической кардиальной патологии (вероятно, прогрессирующей на фоне COVID-19) (рис. 4).

Заклучение

Представленный клинический случай иллюстрирует широкий спектр сердечно-сосудистых осложнений, так или иначе ассоциированных с COVID-19 тяжелого течения. Влияние COVID-19 на течение ССЗ носит преходящий характер. В периоде реконвалесценции тяжесть состояния больного определялась именно декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии, а не последствиями специфического вирусного поражения миокарда. Таким образом, наличие характерных для сердечно-сосудистых заболеваний симптомов у пациента, перенесшего COVID-19, требует прежде всего кардиологических лечебно-диагностических мероприятий, а «постковидный синдром» следует рассматривать как диагноз исключения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Omid F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riazi S, Mirsaedi M, Ansari A, Ghanbari Boroujeni M, Khalili F, Hadadi S, Nasiri MJ. COVID-19 and Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;17(8):695206. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206>
- Болдуева С.А., Русякова И.А., Захарова О.В., Рождественская М.В. Осложненное течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старческого возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. *Кардиология*. 2021;61(3):115-120. Boldueva SA, Ruslyakova IA, Zakharova OV, Rozhdestvenskaya MV. Complicated Course of Coronavirus COVID-19 Infection in the old Patient With Severe Cardiac Pathology: a Clinical Case Study. *Kardiologiya*. 2021;61(3):115-120. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.3.n1355>
- Эбзеева Е.Ю., Миронова Е.В., Кроткова И.Ф., Де В.А., Остроумова О.Д. Поражение миокарда при коронавирусной инфекции в сочетании с поражением легких, кожи и почек: клинический случай и обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;1:5-12. Jebzeeva EYu, Mironova EV, Krotkova IF, De VA, Ostroumova OD. Myocardial injury in coronavirus infection combined with lung, skin and kidney lesions: clinical case and literature review. *Siberian Medical Review*. 2021;1:5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2021-1-5-12>
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Ali Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28:583-590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- Шахматова О.О., Панченко Е.П., Балахоннова Т.В., Макеев М.И., Миронов В.М., Бланкова З.Н., Буторова Е.А. Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения. *Атеротромбоз*. 2021;1:6-24. Shakhmatova OO, Panchenko EP, Balakhonova TV, Makeev MI, Mironov VM, Blankova ZN, Butorova EA. Cardiomyopathy and multiple arterial thrombosis in a patient with severe tachyform atrial fibrillation after COVID-19. *Atherothrombosis*. 2021;1:6-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24>
- Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.029>
- Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затеишчиков Д.А., Болотова М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70:32-43. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Mironov NYu, Rivin AE, Berman MV, Shubik YuV, Zotova IV, Zateyshchikov DA, Bolotova MN, Rozen-shtraukh LV, Chazov EI. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2012;70:32-43. (In Russ.).
- Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, Howell SJ, Hendren NS, Zadikany RH, Ebinger JE, Daniels JD, Link MS, de Lemos JA, Das SR. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(5):e010666. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010666>
- Gawałko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *International Journal of Cardiology. Heart & Vascular*. 2020;30:100631. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>
- Менделевич Е.Г., Сайфеева А.А., Курбанов А.И. COVID-19-ассоциированный синдром ортостатической гипотензии: прямые и опосредованные механизмы развития. *Неврологический вестник*. 2021;53(3):64-70. Mendelevich EG, Saifeeva AA, Kurbanov AI. COVID-19-associated orthostatic hypotension syndrome: direct and indirect mechanisms of development. *Neurology Bulletin*. 2021;53(3):64-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/nb81629>
- Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):3021. Sukmarova ZN, Saidova MA, Ovchinnikov YuV. Effusive pericarditis in the pathogenesis of cardiac arrhythmias in COVID19: a case series. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):3021. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3021>
- Lampropoulos CE, Mavrogeni S, Dervas A, Manios E, Chatzidou S, Kontogiannis C, Spiliopoulou S, Melliou S, Kalogianni E, Papaioannou I. Myocardial fibrosis after COVID-19 infection and severe sinus arrest episodes in an asymptomatic patient with mild sleep apnea syndrome: A case report and review of the literature. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021;32:101366. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101366>
- Shi Z, Jiang Y, Weir-McCall J, Wang X, Teng Z. COVID-19 and atherosclerosis: looking beyond the acute crisis. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022;1:1-4. <https://doi.org/10.1097/EC9.0000000000000031>
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vahreschild M, Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Krishnan A, Ellenberger K, Chansavath P, Kelleher A, Matthews G, Darley D, Holloway C. Myocardial fibrosis occurs in non-hospitalised patients with chronic symptoms after COVID-19. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 2022;39:100964. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100964>

Поступила 14.10.2022

Received 14.10.2022

Принята к печати 28.11.2022

Accepted 28.11.2022

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При проведении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за достоверность 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 вверху 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 (неясных, 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 Submitted to Biomedical Journals).

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (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 загрузки 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. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

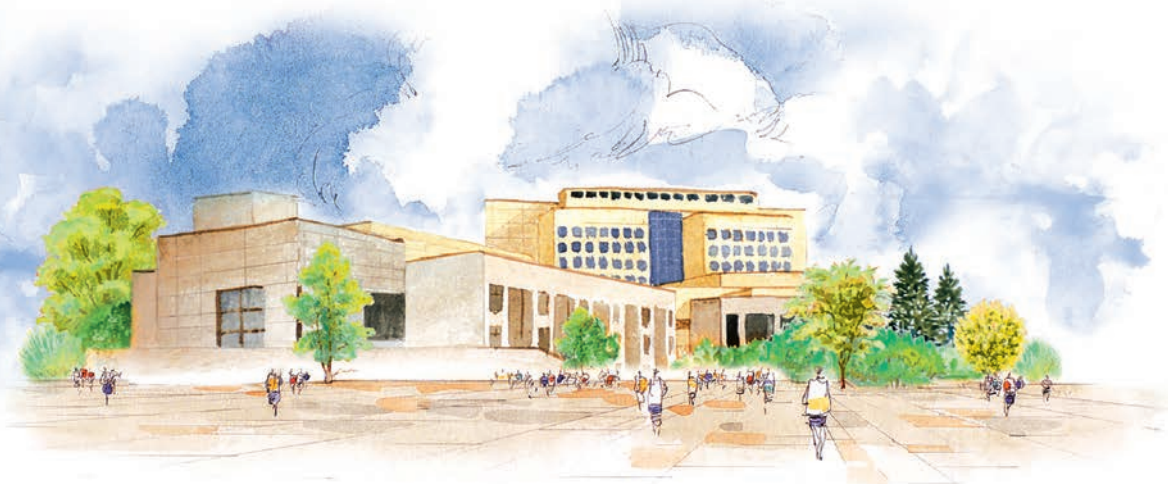
1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. *Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. M.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова 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>

ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023» И 63-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ 6–8 ИЮНЯ 2023 ГОДА, МОСКВА



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 6–8 июня 2023 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19 и ее последствий. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7 000 специалистов.

