

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2024

Том XIX



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА



## ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2024 год



### Подписка на второе полугодие 2024 года:

- 1130 руб. печатная\*
- Электронная версия - бесплатно на сайте
- Периодичность 4 раза в год

**ПОДПИСКА  
В ЛЮБОМ ОТДЕЛЕНИИ  
СВЯЗИ ИЛИ ЧЕРЕЗ  
ПОДПИСНЫЕ  
АГЕНТСТВА**

- «Подписные издания» (каталог ФГУП «Почты России»), [podpiska.pochta.ru](http://podpiska.pochta.ru), индекс ПН241
- Агентство «Книга-Сервис», [акс.ru](http://акс.ru), индекс 29573
- ООО «Урал-Пресс», [ural-press.ru](http://ural-press.ru)
- ООО «Прессинформ Сервис», [presskiosk.ru](http://presskiosk.ru)
- ООО «Руспресса», (495) 369-11-22

АРХИВ НОМЕРОВ, А ТАКЖЕ ПОДПИСКА НА ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА: [MEDIASPHERA.RU](http://MEDIASPHERA.RU)

### ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ РЕДАКЦИОННОЙ ПОДПИСКИ ДЛЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЛИЦА:



Откройте онлайн-приложение вашего банка на своем смартфоне



Выберете опцию «оплата по qr-коду»



Наведите камеру телефона на qr-код, расположенный **ниже**



В открывшейся форме заполните необходимые реквизиты\*



Завершите оплату и направьте чек по адресу

[ZAKAZ@MEDIASPHERA.RU](mailto:ZAKAZ@MEDIASPHERA.RU)

\*у каждого банка свои требования, где требуется указать только сумму, а где-то необходимо заполнить ФИО, сумму и назначение платежа «подписка на журнал Кардиологический вестник»



ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИА СФЕРА»  
ИНН/КПП 7713757540/771301001  
ОГРН/ОКПО 1127747150310/40081528  
Расчетный счет 40702810738050101846  
в ПАО СБЕРБАНК, БИК 044525225  
Корр. счет: 30101810400000000225  
Юр.адрес: 127238, Москва г, ВН. ТЕР. Г,  
Муниципальный округ Тимирязевский,  
ш. Дмитровское, д. 46 к. 2 стр. 2

По вопросам подписки и оформления счета для юридических лиц:  
(495) 482-43-29, 8 800 101 59 87 (бесплатная линия) [zakaz@mediasphera.ru](mailto:zakaz@mediasphera.ru)



ФГБУ «НМИЦ кардиологии  
им. ак. 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: Д.П. Богданова

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 13.03.2024  
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.  
Усл. печ. л. 11,5  
Заказ №602  
Отпечатано в «Типография WAYprint»

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 19

№1 • 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ф.Т. Агеев (Россия), профессор, д.м.н.  
Д. Бальдассаре (Италия), профессор  
О.Л. Барбараш (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
Т.В. Бызова (США), д.м.н., член Американской ассоциации сердца  
А.С. Галявич (Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.  
С.П. Голицын (Россия), профессор, д.м.н.  
В.И. Капелько (Россия), профессор, д.м.н.  
А.М. Караськов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Р.С. Карпов (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Ю.А. Карпов (Россия), профессор, д.м.н.  
В.В. Кухарчук (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Ощепкова (Россия), профессор, д.м.н.  
А.Н. Самко (Россия), профессор, д.м.н.  
В.Б. Сергиенко (Россия), профессор, д.м.н.  
С.Н. Терешенко (Россия), профессор, д.м.н.  
С.К. Терновой (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Ткачук (Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
Г.Г. Хубулава (Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
В.П. Ширинский (Россия), профессор, д.м.н.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

К.Г. Адамян (Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Азизов (Азербайджан), профессор, д.м.н.  
А.Н. Закирова (Россия), профессор, д.м.н.  
Р.Д. Курбанов (Узбекистан), профессор, д.м.н.  
В.З. Ланкин (Россия), профессор, д.б.н.  
В.П. Масенко (Россия), профессор, д.м.н.  
А.Г. Мрочек (Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
М.Ю. Огарков (Россия), профессор, д.м.н.  
О.Д. Остроумова (Россия), профессор, д.м.н.  
А.Ю. Постнов (Россия) д.м.н.  
А.Н. Рогоза (Россия), профессор, д.б.н.  
С.В. Шлык (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' 2024

Vol. XIX

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 19

No. 1 • 2024

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)

**E.V. Kozlova**

e-mail: vestnik@cardio.ru

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

### EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Russia)

R.S. Akchurin (Russia)

E.V. Parfenova (Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Russia)

A.A. Skvortsov (Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Russia)

D. Baldassarre (Italy)

O.L. Barbarash (Russia)

T.V. Byzova (USA)

A.S. Galyavich (Russia)

S.P. Golitsyn (Russia)

G.G. Hubulava (Russia)

V.I. Kapelko (Russia)

A.M. Karaskov (Russia)

R.S. Karpov (Russia)

Yu.A. Karpov (Russia)

V.V. Kuharchuk (Russia)

E.V. Oshchepkova (Russia)

A.N. Samko (Russia)

V.B. Sergienko (Russia)

V.P. Shirinskiy (Russia)

S.N. Tereshchenko (Russia)

S.K. Ternovoy (Russia)

V.A. Tkachuk (Russia)

### EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Armenia), V.A. Azizov (Azerbaijan),

R.D. Kurbanov (Uzbekistan), V.Z. Lankin (Russia), V.P. Masenko (Russia),

A.G. Mrotchek (Belarus), M.Yu. Ogarkov (Russia), O.D. Ostroumova

(Russia), A.Yu. Postnov (Russia), A.N. Rogoza (Russia), S.V. Shlyk (Russia),

A.N. Zakirova (Russia)

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

*Балахонова А.А., Сухинина Т.С., Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Певзнер Д.В., Терновой С.К.*

Роль компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений . . . . . 7

**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

*Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Макеева Л.М., Котикова И.А., Валиев Р.К., Модестова А.В., Скрипниченко Э.А., Никитин И.Г.*

Диагностические и прогностические аспекты оментина при сердечно-сосудистой патологии . . . . . 16

*Сазанов Г.В., Шугушев З.Х.*

Эндоваскулярная профилактика развития дистальной эмболии в патогенезе развития феномена no-reflow при выполнении чрескожного коронарного вмешательства больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST . . . . . 23

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*Афанасьева О.И., Арефьева Т.И., Тюрина А.В., Филатова А.Ю., Разова О.А., Клесарева Е.А., Радюхина Н.В., Рулева Н.Ю., Ежов М.В., Покровский С.Н.*

Липопротеид(а) и триглицерид-богатые липопротеиды — ассоциация с повторным нефатальным инфарктом миокарда у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца . . . . . 29

*Дергилев К.В., Гусева А.В., Цоколаева З.И., Зубкова Е.С., Гольцева Ю.Д., Белоглазова И.Б., Меньшиков М.Ю., Андреев А.В., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Парфенова Е.В.*

Секретом мезенхимальных стромальных клеток сердца человека, культивированных в виде сфероидов, обогащен ангиогенными факторами и стимулирует ангиогенез *in vitro* и *in vivo* . . . . . 38

*Тарасовский Г.С., Шлевков Н.Б., Ежова Т.В., Малкина Т.А., Белик К.В., Салами Х.Ф., Киктев В.Г., Голицын С.П.*

Возможности использования системы удаленного мониторинга имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов для прогнозирования желудочковых тахикардий . . . . . 47

*Борзов Е.А., Латыпов Р.С., Васильев В.П., Бурмистрова И.В., Курбанов С.К., Ширяев А.А.*

Годичные результаты коронарного шунтирования на работающем сердце при диффузном поражении коронарных артерий . . . . . 56

*Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П.*

Клинические предикторы повторных прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии [РЕГАТА-2]) . . . . . 64

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*Газизова В.П., Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Табакьян Е.А., Мершин К.В., Газизов В.В., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С.*

Коронарное шунтирование в сочетании с протезированием аортального клапана у пациента с ранее установленной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. . . . . 73

**АНОНС КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Миронов Н.А., Приезжев А.В., Свешникова А.Н., Луговцов А.Е., Каранадзе Н.А., Дячук Л.И.,  
Беграмбекова Ю.Л., Захарчук С.А., Орлова Я.А.*

Связь изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального статуса  
пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обоснование и протокол исследования . . . . .79

**ЮБИЛЕЙ**

К юбилею Анатолия Николаевича Самко . . . . .84

**ОБЪЯВЛЕНИЕ**

О конкурсе на соискание Золотой медали Е.И. Чазова, проводимом ФГБУ «НМИЦК  
им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России в 2024 году, приуроченному к 95-летию со дня  
рождения академика Е.И. Чазова . . . . .85

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** . . . . .88

**FRONT-PAGE ARTICLE**

*Balashonova A.A., Sukhinina T.S., Veselova T.N., Merkulova I.N., Barysheva N.A., Pevzner D.V., Ternovoy S.K.*  
 Computed tomography in diagnosis of coronary atherosclerosis and its complications . . . . . 7

**REVIEW ARTICLES**

*Alieva A.M., Teplova N.V., Reznik E.V., Baikova I.E., Makeeva L.M., Kotikova I.A., Valiev R.K., Modestova A.V., Skripnichenko E.A., Nikitin I.G.*  
 Diagnostic and prognostic aspects of omentin in cardiovascular diseases . . . . . 16

*Sazanov G.V., Shugushev Z.Kh.*  
 Endovascular prevention of distal embolism in pathogenesis of no-reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome . . . . . 23

**ORIGINAL ARTICLES**

*Afanasieva O.I., Arefieva T.I., Tyurina A.V., Filatova A.Yu., Razova O.A., Klesareva E.A., Radyukhina N.V., Ruleva N.Yu., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N.*  
 Lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins — association with recurrent nonfatal myocardial infarction in patients with early manifestation of coronary artery disease . . . . . 29

*Dergilev K.V., Guseva A.V., Tsokolaeva Z.I., Zubkova E.S., Goltseva Yu.D., Beloglazova I.B., Menshikov M.Yu., Andreev A.V., Partigulov S.A., Lepilin M.G., Parfyonova Ye.V.*  
 Secretome of mesenchymal stromal cells of the human heart cultured in the form of spheroids is enriched with angiogenic factors and stimulates angiogenesis *in vitro* and *in vivo* . . . . . 38

*Tarasovskiy G.S., Shlevkov N.B., Ezhova T.V., Malkina T.A., Belik K.V., Salami H.F., Kiktev V.G., Golitsyn S.P.*  
 Prediction of ventricular tachyarrhythmias by using of remote monitoring system for implantable cardioverter-defibrillators . . . . . 47

*Borzov E.A., Latypov R.S., Vasiliev V.P., Burmistrova I.V., Kurbanov S.K., Shiryaev A.A.*  
 One-year outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting in diffuse coronary atherosclerosis . . . . . 56

*Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P.*  
 Clinical predictors of recurrent strokes and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation (20-year follow-up in the REGister of long-term Antithrombotic TherApy [REGATA-2]) . . . . . 64

**CASE REPORT**

*Gazizova V.P., Vlasova E.E., Dzybinskaya E.V., Tabakiyan E.A., Mershin K.V., Gazizov V.V., Vasiliev V.P., Shiryaev A.A., Akchurin R.S.*  
 Coronary artery bypass surgery with aortic valve replacement in a patient with heparin-induced thrombocytopenia . . . . . 73

**CLINICAL TRIAL ANNOUNCEMENT**

*Mironov N.A., Priezzhev A.V., Sveshnikova A.N., Lugovtsov A.E., Karanadze N.A., Dyachuk L.I., Begrambekova Yu.L., Zakharchuk S.A., Orlova Ia.A.*  
 Correlation between blood rheology, hemostasis and functional status in patients with chronic heart failure: rationale and study protocol . . . . . 79

**ANNIVERSARY**

By the anniversary of A.N. Samko . . . . . 84

*CONTENTS*

---

***ANNOUNCEMENT***

Competition for the Chazov Gold Medal conducted by the Chazov National Medical Research Center of Cardiology in 2024 and dedicated to the 95th anniversary of academician Chazov E.I. ....85

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



## Роль компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений

© А.А. БАЛАХОНОВА, Т.С. СУХИНИНА, Т.Н. ВЕСЕЛОВА, И.Н. МЕРКУЛОВА, Н.А. БАРЫШЕВА, Д.В. ПЕВЗНЕР, С.К. ТЕРНОВОЙ

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

### Резюме

Метод компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий (КА) быстро совершенствуется в последнее время и приобретает одну из ведущих ролей в диагностике ишемической болезни сердца. С помощью КТ-ангиографии можно неинвазивно выявить как начальные признаки атеросклероза КА, так и развернутую стадию заболевания с формированием осложненной атеросклеротической бляшки. В случаях пограничных стенозов КА требуется дополнительное обследование для определения их гемодинамической значимости. В последние десятилетия активно изучаются возможности КТ, такие как перфузионная КТ в сочетании со стресс-тестом и фракционный резерв кровотока, рассчитанный с помощью математического моделирования, для оценки функциональной значимости стенозов КА. Обзор посвящен перспективным направлениям использования КТ КА в практической медицине, оценке их эффективности по результатам проведенных исследований.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца, КТ-ангиография, перфузионная компьютерная томография, фракционный резерв кровотока, пограничный стеноз.

### Информация об авторах:

Балахонова А.А. — <https://orcid.org/0009-0002-9640-4474>  
Сухинина Т.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>  
Веселова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>  
Меркулова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-7461-3422>  
Барышева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>  
Певзнер Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>  
Терновой С.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>

**Автор, ответственный за переписку:** Балахонова А.А. — e-mail: [lyutovaanastasya@yandex.ru](mailto:lyutovaanastasya@yandex.ru)

### Как цитировать:

Балахонова А.А., Сухинина Т.С., Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Певзнер Д.В., Терновой С.К. Роль компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):7–15.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190117>

## Computed tomography in diagnosis of coronary atherosclerosis and its complications

© А.А. BALAKHONOVA, T.S. SUKHININA, T.N. VESELOVA, I.N. MERKULOVA, N.A. BARYSHEVA, D.V. PEVZNER, S.K. TERNOVOY

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

CT coronary angiography is currently one of the main methods for diagnosis of coronary artery disease. We can non-invasively visualize initial signs of coronary atherosclerosis and severe stage of disease with complicated atherosclerotic plaques using CT angiography. In cases of moderate coronary artery stenoses, we need for additional examination to determine their hemodynamic significance. In recent decades, CT perfusion combined with stress testing and fractional flow reserve has been actively studied to assess functional significance of coronary artery stenoses. The review is devoted to effectiveness of CT coronary angiography in medicine.

**Keywords:** computed tomography, coronary artery disease, CT angiography, CT perfusion, fractional flow reserve, moderate stenosis.

### Information about the authors:

Balakhonova A.A. — <https://orcid.org/0009-0002-9640-4474>  
Sukhinina T.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>  
Veselova T.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>  
Merkulova I.N. — <https://orcid.org/0000-0001-7461-3422>  
Barysheva N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>  
Pevzner D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>

Ternovoy S.K. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>

Corresponding author: Balakhonova A.A. — e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ru

**To cite this article:**

Balakhonova AA, Sukhinina TS, Veselova TN, Merkulova IN, Barysheva NA, Pevzner DV, Ternovoy SK. Computed tomography in diagnosis of coronary atherosclerosis and its complications. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):7–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190117>

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смерти во всем мире, поэтому особое внимание уделяется своевременной диагностике данного заболевания и предотвращению его осложнений. Согласно текущим клиническим рекомендациям, обследование большинства пациентов с подозрением на ИБС следует начинать с неинвазивных диагностических тестов, одним из которых является компьютерная томография (КТ) коронарных артерий (КА). По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), этот метод обладает высокой диагностической точностью в выявлении атеросклероза КА при сравнении с инвазивной коронароангиографией (КАГ) в качестве «золотого стандарта» [1]. КТ-ангиография (КТА) продемонстрировала отличную прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) у пациентов с подозрением на ИБС и острый коронарный синдром (ОКС) [2]. При выявлении стенотического поражения КА определить их гемодинамическую значимость на основе анатомической оценки удается не всегда. В случае обнаружения стенозов КА в диапазоне от 40 до 90% для определения показаний к реваскуляризации миокарда необходима функциональная оценка [3], которая может быть выполнена при проведении стресс-тестов с визуализирующей методикой, таких как эхокардиография (ЭхоКГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), или с помощью измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) во время КАГ. Перфузионная КТ (ПКТ) сердца в сочетании с нагрузочным тестом также может использоваться для выявления преходящей ишемии миокарда и подтверждения гемодинамической значимости стеноза. Использование специального программного обеспечения для математического моделирования коронарного кровотока позволяет провести расчет ФРК на основании данных КТА [4] (см. рисунок). Кроме того, КТА позволяет измерить объем атеросклеротической бляшки (АСБ) и обнаружить признаки ее нестабильности [5, 6]. По мнению некоторых авторов, в будущем КТ может стать единым универсальным методом инструментальной диагностики и определения лечебной тактики у больных с подозрением на ИБС, ОКС [7].

### КТА: диагностическое и прогностическое значение

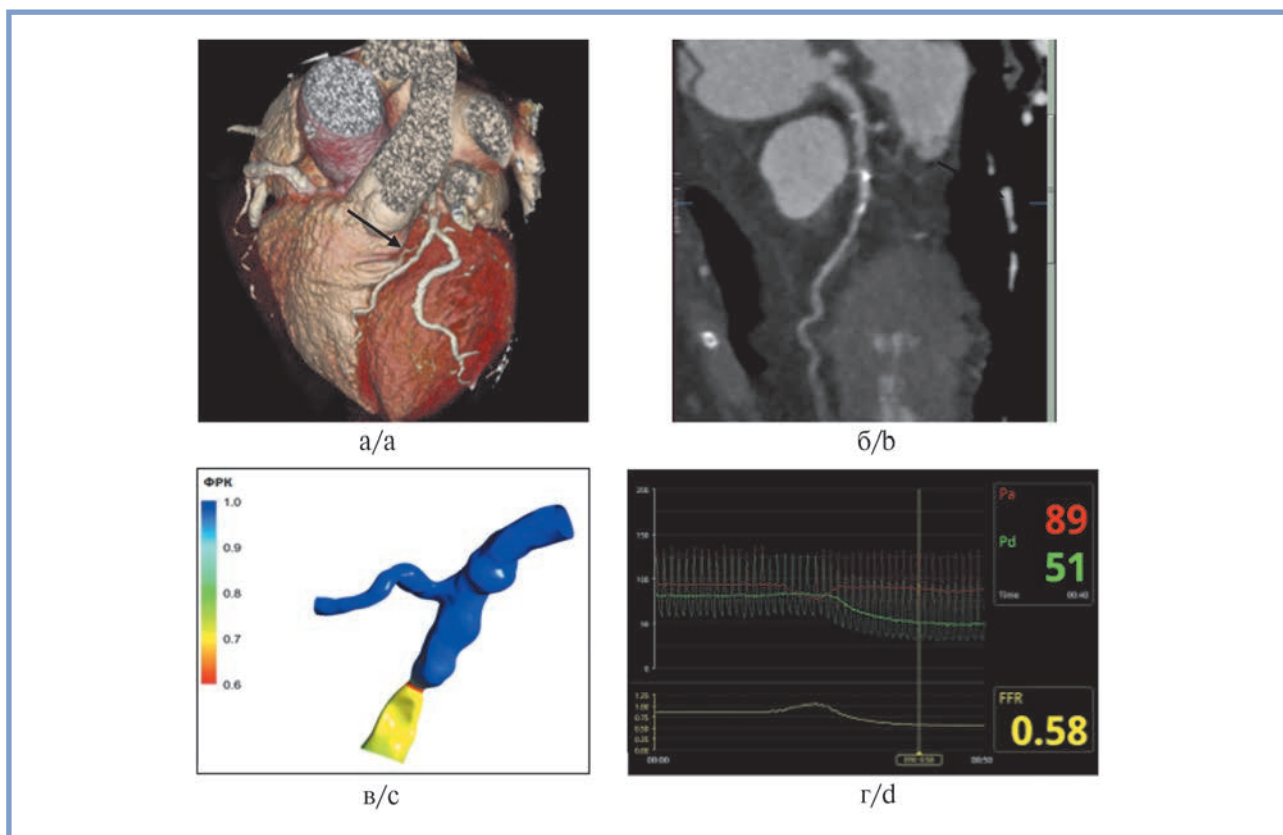
По данным проспективных РКИ, общая диагностическая точность КТА составляет около 96% [3]. В исследованиях ISCHEMIA, VERDICT и др. была показана высокая конкордантность оценки диаметра стенозов КА при КТА и КАГ [4, 6].

Диагностические возможности КТА ограничивают выявленный кальциноз КА, высокая частота сердечных со-

кращений (ЧСС) или нерегулярность сердечного ритма [2]. Однако современные томографы с широким детектором и пространственным разрешением 230  $\mu\text{m}$  позволяют получить изображение хорошего качества у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и (или) ЧСС до 100 в 1 мин, оценить проходимость стентов (диаметром  $>3$  мм) в проксимальных участках КА [8–10].

Согласно клиническим рекомендациям последнего десятилетия, КТА является предпочтительным методом диагностики у пациентов с низкой или средней предстеновой вероятностью ИБС [10, 11]. У пациентов с более высоким уровнем клинической вероятности ИБС, а также у больных с известным коронарным анамнезом обследование желательно начинать с функциональных неинвазивных стресс-тестов для решения вопроса о необходимости проведения КАГ и реваскуляризации миокарда [3, 11]. В настоящее время с появлением данных новых клинических исследований подходы к выбору оптимальной диагностической тактики частично меняются. В 2023 г. Американским колледжем кардиологов и Американской ассоциацией сердца (АНА/АСС) рекомендовано использование КТА у больных с известной ИБС и реваскуляризацией миокарда в анамнезе для оценки состояния шунтов или стентированных КА при диаметре стенозов не менее 3 мм в случае прогрессирования симптомов и снижения толерантности к физической нагрузке (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В-NR) [10].

Ряд клинических исследований продемонстрировал, что проведение КТА у пациентов с подозрением на хроническую ИБС (ХИБС) по сравнению с нагрузочными тестами приводит к интенсификации профилактического лечения, включая гиполипидемическую и антитромбоцитарную терапию, и оказывает благоприятное прогностическое влияние [12–15]. Международный многоцентровый регистр по оценке клинических исходов на основании КТА (CONFIRM) с участием более 23 000 пациентов подтвердил прогностическую значимость КТА в отношении общей смертности. Коронарный атеросклероз был ассоциирован с более высокими показателями смертности не только у больных со структурно (анатомически) значимым поражением КА, но и у пациентов с гемодинамически незначимым поражением КА [16]. Эти данные хорошо согласуются с очевидным фактом, что острый окклюзирующий тромбоз КА, приводящий к инфаркту миокарда (ИМ), нередко развивается на гемодинамически незначимой АСБ [17–20]. В открытом многоцентровом РКИ SCOT-HEART пациентов с жалобами на боль в груди и подозрением на ИБС рандомизировали в две группы: стандартная диагностическая стратегия с использованием стресс-тестов и КАГ по решению лечащего врача и стандартная диагностическая стратегия с использованием стресс-тестов плюс КТА и КАГ по решению лечащего врача. В процессе рандомизации группы были сбалансированы по числу пациентов с са-



**Данные КТ КА, КТ-ФРК и инвФРК у 52-летнего мужчины, госпитализированного с подозрением на ОКС.**

Собственное наблюдение. Определяется 70% стеноз передней нисходящей артерии (стрелка): а — трехмерные реконструкции; б — мультипланарные реконструкции. Сравнение показателей КТ-ФРК и инвФРК: в — КТ-ФРК=0,6; г — инвФРК=0,58, что подтверждает гемодинамическую значимость стеноза [4].

КТ КА — компьютерная томография коронарных артерий, КТ-ФРК — фракционный резерв кровотока; рассчитанный с помощью математического моделирования; инвФРК — инвазивно измеренный фракционный резерв кровотока.

**CT coronary angiography, CT FFR and invasive FFR in a 52-year-old man with suspected ACS.**

70% stenosis of the left anterior descending artery (arrows): a — 3D reconstructions; b — multiplanar reconstructions. Comparison of CT-FFR and invasive FFR: c — CT-FFR=0.6; d — invasive FFR=0.58 (hemodynamically significant stenosis) [4].

харным диабетом (СД), ожирением, ФП, ИБС в анамнезе, полу и возрасту. В исследовании участвовали 4080 пациентов в течение всего периода наблюдения, средняя продолжительность которого составила 4,8 года. В первые несколько месяцев наблюдения частота КАГ и реваскуляризации была выше в группе КТА. Тем не менее через 5 лет этой разницы не было. КАГ выполнена 491 пациенту в группе КТА и 502 — в группе стандартного лечения (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,88—1,13), а коронарная реваскуляризация проведена 279 пациентам в группе КТА и 267 — в группе стандартного лечения (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,91—1,27). При этом в группе КТА достоверно чаще назначалась профилактическая терапия (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,19—1,65). Частота первичной долгосрочной конечной точки (смерть от ИБС или нефатального ИМ) была ниже в группе КТА (2,3% [48 пациентов] в группе КТА против 3,9% [81 пациент] в группе стандартного лечения; ОШ 0,59; 95% ДИ 0,41—0,84;  $p=0,004$ ). Эта разница была обусловлена главным образом более низкой частотой нефатального ИМ в группе КТА (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,41—0,87). Хотя общая частота осложнений в течение 5 лет была выше среди пациентов с возможной стенокардией (3,1%), чем среди пациентов с неангинозной болью в груди (1,8%), абсолютная разница в первичной конечной точке через 5 лет между группами КТА и стандартного ле-

чения была сопоставима у этих двух категорий пациентов (1,5% у пациентов с возможной стенокардией и 1,3% — с неангинозной болью в груди). Таким образом, исследование SCOT-HEART показало, что добавление КТА к стандартному обследованию пациентов со стабильной болью в грудной клетке приводит к значимому снижению уровня смерти от ИБС и нефатального ИМ в течение 5 лет без существенного влияния на частоту проведения КАГ или реваскуляризации миокарда [1].

Несколько РКИ доказали безопасность и эффективность, в том числе экономическую, использования КТА в качестве альтернативы КАГ у пациентов с подозрением на ОКС с низким или средним риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и нормальным уровнем тропонина (в большинстве исследований использовался невысокочувствительный (в/ч) тропонин) [2]. На основании этого в международных клинических рекомендациях последних лет, включая руководства Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2020 г., Евразийской ассоциации кардиологов 2021 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, предлагается выполнять КТА в качестве альтернативы КАГ, когда уровень тропонина в крови не повышен и электрокардиограмма (ЭКГ) не изменена или непознательна (класс рекомендаций I, уровень доказательности

А) [2, 5]. Кроме того, больным без рецидивов боли в груди, с нормальными результатами ЭКГ и нормальным уровнем сердечного тропонина (предпочтительно в/ч), но с сохраняющимся подозрением на ОКС, рекомендуется неинвазивное обследование (стресс-тест, предпочтительно с визуализацией, на индуцируемую ишемию или КТА) до принятия решения об инвазивном подходе (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [2, 5]. К настоящему времени появились результаты РКИ, изучавших роль КТА у больных с подозрением на ОКС в эпоху в/ч тропонина. Это привело к некоторой переоценке целесообразности использования КТА у данной категории пациентов. Так, в исследовании BEACON раннее проведение КТА не уменьшало продолжительности и стоимости госпитализации [21]. В исследованиях ROMICAT II и RAPID-СТСА были получены подобные результаты. Кроме того, согласно RAPID-СТСА, подход с ранним использованием КТА не улучшил клинические исходы по данным 1-летнего наблюдения [22]. Поэтому в рекомендациях 2023 г. ЕОК по ведению пациентов с ОКС появились изменения, касающиеся показаний к КТА. Рутинное применение КТА в качестве визуализирующего метода первой линии у больных с подозрением на ОКС не рекомендовано (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) [23]. Пациентам с высокой клинической вероятностью нестабильной стенокардии показано проведение КАГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Неинвазивные исследования, КТА или стресс-тесты с визуализирующими методиками следует рассмотреть на начальных этапах обследования в случае отсутствия динамики в/ч тропонина, характерной для острого миокардиального повреждения, и изменений на ЭКГ у больных с низкой клинической вероятностью (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [2, 23]. У части больных КТА позволяет исключить обструктивный и необструктивный атеросклероз и избежать проведения КАГ [10, 23].

У пациентов с жалобами на боли в грудной клетке может быть повреждение миокарда неишемического генеза, и КТА и (или) МРТ могут эффективно использоваться для исключения других причин боли в груди: расслаивающей аневризмы аорты, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), миокардита, кардиомиопатии Такоцубо и т.д. В проспективном рандомизированном одноцентровом исследовании SARMENTA изучали диагностическую стратегию использования КТА или МРТ сердца перед проведением КАГ у больных с ИМ без подъема сегмента ST. В исследование были включены 207 пациентов с жалобами на боли в груди, с повышенным уровнем в/ч тропонина T (>14 нг/л при поступлении или 3 ч спустя), отсутствием очевидных ишемических изменений на ЭКГ, которым лечащий врач поставил предварительный диагноз «острый ИМ» (ОИМ) [24]. Критериями исключения являлись симптомы тяжелой, продолжающейся ишемии, требующей проведения экстренной КАГ, предварительный диагноз очагового повреждения миокарда неишемического генеза (миокардит, ТЭЛА и др.), возраст старше 85 лет, противопоказания к проведению КТА или МРТ. Участники были рандомизированы в три группы: пациенты, которым в первую очередь проводилась КТА, те, кому в первую очередь проводилась МРТ сердца с использованием аденозинового стресс-теста в случае необходимости и отсутствия противопоказаний, и те, у кого использовалась рутинная диагностическая стратегия с КАГ в большинстве случаев (68 из 69). Использование МРТ и КТА существенно снизило частоту КАГ (87%

[ $p=0,001$ ] и 66% [ $p<0,001$ ] соответственно по сравнению со 100% в контрольной группе). В последующем при проведении КАГ обструктивная болезнь КА со стенозами  $\geq 70\%$  по данным КАГ была обнаружена у 61% пациентов в группе рутинной диагностической стратегии, у 69% — МРТ ( $p=0,308$  по сравнению с обычной) и у 85% — КТА ( $p=0,006$  по сравнению с контрольной группой). В группах больных без проведения КТА и МРТ последующие МРТ и КТА были выполнены у 67 и 13% пациентов и привели к новому диагнозу у 33 и 3% соответственно ( $p<0,001$ ). При использовании КТА и МРТ в первую очередь наблюдалась тенденция к снижению количества всех нежелательных явлений по данным 1-летнего наблюдения (за счет госпитального периода), но различия не были статистически значимыми. КТА по сравнению с рутинной стратегией: ОР 0,66; 95% ДИ 0,31—1,42,  $p=0,288$ ; МРТ: ОР 0,78; 95% ДИ 0,37—1,61,  $p=0,495$ . Таким образом, в ряде случаев проведение КТА или МРТ до КАГ у пациентов с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST является безопасной тактикой обследования и позволяет снизить количество КАГ [23, 24].

Определенным преимуществом КТА при диагностике коронарного атеросклероза является способность выявлять признаки осложненных «нестабильных» АСБ без использования таких инвазивных методов, как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) или оптическая когерентная томография (ОКТ) [25]. Положительное ремоделирование и пониженная рентгеновская плотность АСБ, обнаруженные при КТА, являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [26]. Важна способность КТА различать некальцинированные и кальцинированные АСБ. Известно, что некальцинированные АСБ ассоциированы с повышенным риском смерти. По данным исследования 2011 г., проведенного N. Ahmadi и соавт., риск смерти при выявлении кальцинированных и некальцинированных бляшек возрастал от 1,4 до 9,6% соответственно [27]. В ряде научных работ, включая исследование ROMICAT II, показано, что у пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС, выявление методом КТА осложненной бляшки, независимо от наличия или отсутствия обструктивного поражения коронарного русла, имело прогностическое значение в отношении развития ОКС в будущем [28].

#### **Возможности КТ для функциональной оценки значимости стенозов КА и выявления преходящей ишемии миокарда**

Одним из подходов к функциональной оценке гемодинамической значимости выявленного при КТА стеноза КА в рамках одного КТ-исследования является оценка перфузии миокарда с помощью ПКТ в сочетании со стресс-тестом.

В качестве стресс-теста при исследовании ПКТ могут использоваться фармакологические агенты или чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧП-ЭКС). Возможности использования различных стрессовых агентов при исследовании ПКТ, в том числе в Российской Федерации в настоящее время, а также протоколы проведения ПКТ подробно освещены в других наших статьях, поэтому мы не будем останавливаться на этом [29, 30].

Метод ПКТ представлен двумя режимами: статической и динамической перфузией. Статическая ПКТ позволяет



визуально и полуколичественно оценить контрастирование миокарда в момент первого прохождения йодсодержащего контрастного препарата через левые отделы сердца. Для оценки статической ПКТ были предложены полуколичественные параметры, такие как коэффициент трансмуральной перфузии, определяемый как отношение субэндокардиального к среднему субэпикардиальному ослаблению контраста, и индекс миокардиального резерва (разница в накоплении контраста между стрессом и покоем). Однако они продемонстрировали более низкую диагностическую точность, чем стандартный визуальный анализ. Выявление дефекта перфузии миокарда при стресс-тесте, частично или полностью обратимого в покое, указывает на наличие преходящей ишемии [4]. Динамическая ПКТ дает возможность провести более точную количественную оценку перфузионных нарушений миокарда. Для исследования используют широкодетекторные компьютерные томографы, позволяющие получать томографические срезы всей области сердца одновременно без движения стола. Непрерывное сканирование области сердца начинается за 4 с до контрастирования и продолжается в течение 30 с после введения контрастного препарата. Такой режим томографии позволяет рассчитывать миокардиальный кровоток как ишемизированного, так и здорового миокарда, т.е. количественно оценить перфузию миокарда, провести дифференциальный диагноз микрососудистых нарушений и дефектов перфузии, обусловленных эпикардиальными стенозами [31]. Динамическая количественная ПКТ, как правило, обладает более высокой чувствительностью, чем статическая [32].

В отдельных работах показано, что на уровне пациента чувствительность ПКТ в выявлении преходящей ишемии миокарда аналогична МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и выше ЭхоКГ и ОФЭКТ при сравнении с показателями ФРК [33]. Исследование М. Лу и соавт. (2018), посвященное изучению показателей диагностической точности динамической ПКТ, МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ, продемонстрировало, что метод ПКТ сопоставим с МРТ и ПЭТ по чувствительности (93%) и специфичности (82%), но превосходит ОФЭКТ [34].

В ряде исследований была показана прогностическая значимость стресс-ПКТ [35]. В работе, проведенной F. Meinel и соавт., показано, что у пациентов с выявленным дефектом перфузии в зоне кровоснабжения хотя бы одной магистральной КА повышен риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,34–4,65,  $p=0,004$ ), независимо от возраста, пола и клинических факторов риска (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,28–4,51,  $p=0,0064$ ), а также данных, полученных при проведении КТА (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,04–3,97,  $p=0,039$ ). Кроме того, чем больше выявлено дефектов перфузии в зонах кровоснабжения КА, тем выше риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,41; 3,44; 4,76 для одного, двух, трех бассейнов КА с дефектом перфузии соответственно) [36]. Комбинированная оценка КТА и стресс-ПКТ прогнозирует риск развития ИМ и смертность по данным 2-летнего наблюдения. Динамическая стресс-ПКТ, позволяющая количественно оценивать миокардиальный кровоток, дает дополнительные преимущества при оценке прогноза и стратификации риска за счет определения резерва миокардиального кровотока [32]. Однако точность расчета миокардиального кровотока при ПКТ демонстрирует спорные результаты. По данным исследования A. Alessio

и соавт. (2019), включившего 34 пациента с ИБС из группы высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чувствительность и специфичность расчета миокардиального кровотока при ПКТ по отношению к ПЭТ с рубидием 82 (82-Rb) составили 75 и 83% соответственно. По сравнению с ПЭТ при ПКТ происходит недооценка показателей миокардиального кровотока с погрешностью в 0,44 мл/г/мин [37]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования с большим числом включенных пациентов, в том числе из групп низкого и промежуточного риска, для изучения диагностической точности метода.

В последние годы для оценки функциональной значимости стенозов КА используется метод КТ-ФРК, который является удобным для пациента, так как не требует проведения дополнительного стресс-теста и позволяет избежать дополнительной лучевой нагрузки и введения контрастного препарата. Однако метод требует сложного математического моделирования с трехмерной реконструкцией КА. Наибольшей диагностической точностью по отношению к инвазивно измеренному ФРК (инвФРК) обладает метод HeartFlow FFR-CT («HeartFlow», Redwood City, CA). В настоящее время это единственная методика, одобренная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Национальным институтом здравоохранения Великобритании [38].

В исследовании, проведенном G. Pontone и соавт. (2019), сравнивались показатели диагностической точности КТА, КТА+КТ-ФРК и КТА+стресс-ПКТ. В качестве методики сравнения выступала КАГ с измерением инвФРК. КТ-ФРК и стресс-ПКТ значительно повышали специфичность и прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) КТА в выявлении функционально значимых стенозов. Площадь под кривой для КТА, КТА+КТ-ФРК и КТА+стресс-ПКТ составила 0,89, 0,93 и 0,92 при анализе по артериям и 0,90, 0,94 и 0,93 при анализе по пациентам соответственно ( $p<0,001$ ). КТА+КТ-ФРК и КТА+стресс-ПКТ оказались сопоставимыми по показателям диагностической точности и хорошо зарекомендовали себя [39]. Авторы другой работы (2020) изучали диагностический подход, включающий последовательное проведение КТА, КТ-ФРК и стресс-ПКТ у пациентов ( $n=291$ ) с болью в грудной клетке. Сравнение проводилось со следующими диагностическими подходами: только КТА (подход А), КТА+КТ-ФРК (подход В), КТА+стресс-ПКТ (подход С). Подходы С и D (КТА+КТ-ФРК+стресс-ПКТ) продемонстрировали сопоставимые результаты диагностической точности в определении показаний к реваскуляризации миокарда, которые оказались выше по сравнению со стратегиями А (КТА) и В (КТА+КТ-ФРК). Особое внимание авторы исследования RIPCORDER уделили и лучевой нагрузке, наибольшие значения которой наблюдались при проведении КТА и стресс-ПКТ ( $5,9\pm 2,7$  мЗв) с последовательным уменьшением в группах D ( $3,1\pm 2,1$  мЗв) и А, В ( $2,9\pm 1,3$  мЗв) [40].

В метаанализе, проведенном N. Dai и соавт. (2016), изучались диагностические возможности шести основных неинвазивных визуализирующих методик в выявлении преходящей ишемии миокарда: ПКТ, КТ-ФРК, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ с добутамином; инвФРК использовался в качестве «золотого стандарта» [41]. При анализе по пациентам у стресс-ЭхоКГ с добутамином чувствительность оказалась наименьшей (69%) по сравнению с МРТ (88%), ПКТ (88%), КТ-ФРК (90%) и ПЭТ (90%). Авторы подчеркивают, что чувствительность МРТ выше,



чем ОФЭКТ (88 и 78% соответственно), а специфичность ОФЭКТ превосходила специфичность КТ-ФРК (79 и 75% соответственно). При анализе по артериям чувствительность стресс-ЭхоКГ с добутамином составила 62%, что значительно меньше, чем у МРТ (87%) и ПКТ (89%). Кроме того, показатели чувствительности МРТ (88%), ПКТ (88%), КТ-ФРК (86%) и ПЭТ (86%) оказались выше, чем у ОФЭКТ (78%). Что касается специфичности, то самые низкие значения были получены для ОФЭКТ (79%) по сравнению с другими методиками: КТ-ФРК (83%), стресс-ЭхоКГ с добутамином (87%), ПЭТ (88%), ПКТ и МРТ (89%). Изучая общую диагностическую точность каждого метода в определении функционально значимых стенозов КА, исследователи получили следующие результаты: при анализе по артериям общая диагностическая точность МРТ, КТ-ФРК, ПКТ и ПЭТ оказалась значительно выше, чем ОФЭКТ и стресс-ЭхоКГ с добутамином; при анализе по пациентам общая диагностическая точность МРТ, КТ-ФРК, ПКТ и ПЭТ превосходила показатели стресс-ЭхоКГ, а общая диагностическая точность МРТ, ПКТ и ПЭТ оказалась значительно выше, чем ОФЭКТ [41].

Несмотря на хорошие показатели диагностической точности в определении функционально значимых стенозов КА, стресс-ПКТ не включена в действующие международные клинические рекомендации.

#### ФРК, рассчитанный методом КТ

Впервые прогностическое значение совместного применения КТА и КТ-ФРК было оценено в исследовании PLATFORM, включившем 584 пациента. Авторы изучали влияние комбинированной методики (КТА+КТ-ФРК) на частоту проведения КАГ. Согласно полученным данным, использование такого диагностического подхода у пациентов до планируемого инвазивного вмешательства позволило уменьшить количество КАГ с необструктивным поражением коронарного русла с 73 до 12%. Как сообщают авторы, сочетание анатомической и функциональной оценки КА является эффективным и безопасным методом и позволяет лучше определить показания для проведения чрескожного коронарного вмешательства [42].

Несколько последовавших далее исследований также показали целесообразность использования КТ-ФРК. Ценность данной методики в клинической практике продемонстрировали Т. Fairbairn и соавт. В ADVANCE Registry изучались клинические исходы у пациентов ( $n=5083$ ) со стабильной ИБС и измеренным по данным КТ ФРК. В группе, где значение КТ-ФРК было  $>0,80$  ( $n=1529$ ), не зарегистрировано ни одного случая смерти и развития ИМ в течение 90 дней наблюдения. Также авторы заявили, что использование диагностического подхода, включающего проведение КТА и расчет КТ-ФРК, приводит к снижению количества КАГ у больных без гемодинамически значимого поражения КА. Кроме того, такая комбинированная методика позволяет выявить пациентов из группы низкого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [43]. По данным исследований FORECAST и TARGET, использование метода КТ-ФРК является безопасным, экономически выгодным и сокращает количество бесполезных КАГ [44, 45].

В августе 2023 г. были опубликованы результаты крупного РКИ PRECISE по изучению диагностических и прогностических возможностей КТ-ФРК. В данном исследо-

вании у стабильных пациентов ( $n=2103$ ) с подозрением на ИБС сравнивали два диагностических подхода. После рандомизации пациенты из группы «новой» диагностической стратегии (*precision strategy*) проходили оценку риска с помощью минимальной шкалы оценки риска PROMISE и при повышенном риске направлялись на КТА с измерением КТ-ФРК в случае обнаружения стенозов от 30 до 90%. В случае низкого риска обструктивного атеросклероза по шкале PROMISE обследование откладывалось. Пациентам из группы стандартного диагностического подхода, независимо от балла по шкале PROMISE, на первом этапе проводились нагрузочные тесты по выбору клиницистов или инвазивная КАГ. Все последующие диагностические и лечебные мероприятия, включая реваскуляризацию, в обеих группах назначались лечащим врачом в соответствии с клиническими рекомендациями. Первичная конечная точка представляла собой совокупность клинической эффективности (проведение КАГ только при обструктивном поражении КА) и безопасности (частота смертей или развития нефатального ИМ в течение 1 года наблюдения). К обструктивному поражению относилось наличие стенозов КА с инвФРК  $<0,8$  или моментальным резервом кровотока (МРК)  $<0,89$ . Если при КАГ инвФРК или МРК не определяли, то стенозы  $>50\%$  в артериях  $>2$  мм являлись признаком обструктивного поражения КА. Частота первичной конечной точки была ниже в группе изучаемого диагностического подхода (4,2% [44 пациента] в группе «новой» диагностической стратегии против 11,3% [118 пациентов] в группе стандартного обследования; ОР 0,35; 95% ДИ 0,25—0,50). Группа «нового» диагностического подхода оказалась клинически более эффективной, так как пациентам без обструктивного поражения коронарного русла реже проводилась КАГ (2,6% [27 пациентов] в группе «новой» стратегии против 10,2% [107 пациентов] в группе стандартного обследования; ОР 0,24; 95% ДИ 0,16—0,36). Показатели безопасности в целом были сопоставимы в обеих группах (ОР 1,52; 95% ДИ 0,73—3,15). Смерть наступила у 5 (0,5%) человек в группе «новой» диагностической стратегии против 7 (0,7%) — в группе стандартного обследования (ОР 0,71; 95% ДИ 0,23—2,23), а нефатальный ИМ произошел у 13 (1,2%) человек против 5 (0,5%) соответственно (ОР 2,65; 95% ДИ 0,96—7,36). Пациентам из группы изучаемого диагностического подхода чаще назначалась липидснижающая терапия (50,0% [450 пациентов] в группе «новой» диагностической стратегии против 41,8% [365 пациентов] в группе стандартного обследования;  $p<0,001$ ) и дезагрегантная терапия (35,7% [321 пациент] в группе «новой» диагностической стратегии против 27,1% [237 пациентов] в группе стандартного обследования;  $p<0,001$ ). Частота нефатальных ИМ была оценена согласно подходу «намерения лечиться» (*intention-to-treat*), часть из них произошла до начала обследования. При анализе согласно протоколу (*per-protocol*) разница между группами была меньше, но все равно сохранялась с большим количеством нефатальных ИМ в группе нового подхода [46]. Анализ показателей ДИ (0,96—7,36) ставит под сомнения полученные результаты. Тем не менее для проверки безопасности диагностического подхода, основанного на первоначальной стратификации риска с отказом от проведения обследования у больных с низким риском обструктивного поражения КА и использованием КТ-ФРК для оценки гемодинамической значимости стенозов у других пациентов, необходимы дополнительные исследования.

Особое место в РКИ занимают технические аспекты расчета КТ-ФРК. Сейчас изучаются автоматизированные алгоритмы оценки ФРК с помощью КТ, что может значительно повысить скорость расчета. Диагностическая точность данного метода сравнима с моделью рабочей станции, основанной на вычислении математических параметров гидродинамики. Однако следует отметить, что клиническая значимость и исходы такого подхода до конца не изучены [47]. А. Соепен и соавт. показали, что применение механизированного подсчета ФРК позволяет выделить пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами КА [48].

## Заключение

Большинство неинвазивных визуализирующих методов, которые используются для диагностики ИБС, направлено на выявление проходящей ишемии миокарда (стресстесты с МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ, ЭхоКГ). Неоспоримое преимущество КТА — возможность неинвазивно с высокой точностью определить степень стенозирования КА в со-

четании с признаками нестабильности АСБ, что позволяет достаточно хорошо прогнозировать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ценность отрицательного результата КТА в отношении риска смерти от ИБС или развития ИМ превосходит ПЦОР стресс-тестов с визуализацией, в том числе МРТ и ПЭТ [10]. Включение КТА в тактику обследования пациентов с подозрением на ИБС приводит к более эффективному первичному профилактическому лечению у больных с необструктивным атеросклерозом КА. Расчет КТ-ФРК является перспективным методом, позволяющим по результатам КТА оценить функциональную значимость выявленных стенозов. На сегодняшний день широкое применение КТ-ФРК в клинической практике ограничено. Это обусловлено отсутствием доступного системного программного обеспечения и убедительных доказательств безопасности использования этого диагностического подхода. Необходимы дальнейшие многоцентровые РКИ с включением большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Doris M, Newby DE. Coronary CT Angiography as a Diagnostic and Prognostic Tool: Perspectives from the SCOT-HEART Trial. *Current Cardiology Reports*. 2016;18(2):18. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0695-4>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Edvardson D, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Gulati M, Levy PD, Mukhejee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):368-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001029>
4. Терновой С.К., Чеповский А.М., Веселова Т.Н., Борисенко В.В., Серова Н.С. Математическое моделирование коронарного кровотока для оценки функциональной значимости стенотического поражения по данным компьютерной томографии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(2):205-212. Ternovoy SK, Chepovskiy AM, Veselova TN, Borisenko VV, Serova NS. Mathematical modeling of coronary blood flow to assess the functional significance of stenotic lesion according to computed tomography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(2):205-212. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-2-205-212>
5. Барбараш О.Л., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Староверов И.И., Шахнович Р.М., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) 2021. *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;4:6-59. Barbarash OL, Komarov AL, Panchenko EP, Staroverov II, Shahnovich RM, Yavelov IS. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). *Eurasian Heart Journal*. 2021;4:6-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-6-59>
6. Колесникова О.Г., Терновой С.К., Гаман С.А., Шахнович Р.М., Семенова А.А., Меркулова И.Н. Характеристика поражения коронарных артерий по данным объемной компьютерной томографии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2022;12(2):55-64. Kolesnikova OG, Ternovoy SK, Gaman SA, Shakhnovich RM, Semenova AA, Merkulova IN. Coronary artery characteristics by volume computed tomography in patients with acute coronary syndrome. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2022;12(2):55-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-2-55-64>
7. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *European Heart Journal*. 2018;39(35):3322-3330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy267>
8. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, Guglielmo M, Volpato V, Annoni A, Baggiano A, Formenti A, Mancini MA, Beltrama V, Ditali V, Campari A, Fiorentini C, Bartorelli A, Pepi M. Atrial Fibrillation: Diagnostic Accuracy of Coronary CT Angiography Performed with a Whole-heart 230-mm Spatial Resolution CT Scanner. *Radiology*. 2017;284(3):676-684. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161779>
9. Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, Conte E, Guglielmo M, Annoni A, Baggiano A, Formenti A, Ditali V, Mancini ME, Zanchi S, Melotti E, Trabattini D, Montorsi P, Ravagnani PM, Fiorentini C, Bartorelli AL, Pepi M. Diagnostic performance of coronary CT angiography carried out with a novel whole-heart coverage high-definition CT scanner in patients with high heart rate. *International Journal of Cardiology*. 2018;257:325-331. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.084>
10. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LaPC, Demeter SH, Dixon DL, Fearon WF, Hess B, Johnson HM, Kazi DS, Kolte D, Kumbhani DJ, LoFaso J, Mahтта D, Mark DB, Minissian M, Navar AM, Patel AR, Piano MR, Rodriguez F, Talbot AW, Taqueti VR, Thomas RJ, Van Diepen S, Wiggins B, Williams MS. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148:e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardson T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chron-

- ic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
12. Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL, Coles A, Huang M, Mark DB, Dolor RJ, Pelberg RA, Budoff M, Sigurdsson G, Severance HW, Douglas PS. Changes in Medical Therapy and Lifestyle After Anatomical or Functional Testing for Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10):e003807. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003807>
  13. Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Diagnostic Strategies for the Evaluation of Chest Pain: Clinical Implications From SCOT-HEART and PROMISE. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(7):843-852. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.055>
  14. Chow BJW, Small G, Yam Y, Chen L, McPherson R, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H-J, Cheng VY, Chinnaiyan K, Cury R, Delago A, Dunning A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic J, LaBounty T, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK. Prognostic and Therapeutic Implications of Statin and Aspirin Therapy in Individuals With Nonobstructive Coronary Artery Disease. Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) Registry. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(4):981-989. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304351>
  15. Schulman-Marcus J, Hartaigh BO, Giambone AE, Gransar H, Valenti V, Berman DS, Budoff MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Andreini D, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H-J, Chinnaiyan K, Chow BJW, Cury R, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Feuchtner G, Kim Y-J, Kaufmann PA, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Pontone G, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Min JK. Effects of Cardiac Medications for Patients With Obstructive Coronary Artery Disease by Coronary Computed Tomographic Angiography: Results from the Multicenter CONFIRM Registry. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):119-125. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.007>
  16. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H-J, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJW, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings: Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2011;58(8):849-860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074>
  17. Nielsen LH, Botker HE, Sorensen HT, Schmidt M, Pedersen L, Sand NP, Jensen JM, Steffensen FH, Tilsted HH, Botcher M, Diederichsen A, Lambrechtsen J, Kristensen L, Overhus KA, Mickley H, Munkholm H, Gotzsche O, Husain M, Knudsen LL, Norgaard BL. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *European Heart Journal*. 2017;38(6):413-421. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw548>
  18. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, Van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(10):924-933. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>
  19. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, Meyersohn NM, Ivanov AV, Adami EC, Patel MR, Mark DB, Udelson JE, Lee K, Douglas PS, Hoffmann U. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(2):144-152. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4973>
  20. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Botker HE, Jensen JM, Sand NPR, Kragholm KH, Sorensen HT, Leipsic J, Maeng M, Blaha MJ, Norgaard BL. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *Journal of American College of Cardiology*. 2020;76:2803-2813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.021>
  21. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(1):16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.045>
  22. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, Goodacre S, Oatey K, O'Brien R, Storey RF, Na L, Lewis SC, Thokala P, Newby DE. The RAPID-CTCA trial (Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CTCA) — a multicentre parallel-group randomised trial to compare early computerised tomography coronary angiography versus standard care in patients presenting with suspected or confirmed acute coronary syndrome: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):579. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1717-2>
  23. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan G-A, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Gimenez MR, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B and ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023;44 (38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
  24. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, La Rocca HPB, Mingels AMA, Van Cauteren YJM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, Van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijs HJGM, Bekkers SCAM. Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non—ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(20):2466-2477. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.027>
  25. Kay FU, Canan A, Abbasa S. Future Directions in Coronary CT Angiography: CT-Fractional Flow Reserve, Plaque Vulnerability, and Quantitative Plaque Assessment. *Korean Circulation Journal*. 2020;50(3):185-202. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0315>
  26. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed Tomographic Angiography Characteristics of Atherosclerotic Plaques Subsequently Resulting in Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:49-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.068>
  27. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Flores F, French WJ, Mao SS, Shavelle D, Ebrahimi R, Budoff M. Mortality Incidence of Patients With Non-Obstructive Coronary Artery Disease Diagnosed by Computed Tomography Angiography. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(1):10-16. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.034>
  28. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:299-308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201161>
  29. Омаров Ю.А., Сухинина Т.С., Веселова Т.Н., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Певзнер Д.В., Терновой С.К., Староверов И.И. Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(10):122-131. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1028>
  30. Омаров Ю.А., Сухинина Т.С., Шахнович Р.М., Сухинина Т.С., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Певзнер Д.В., Арутунян Г.К., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Терновой С.К., Староверов И.И. Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока. *Кардиология*. 2021;61(1):4-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.1.n1343>
  31. Branch KR, Haley RD, Bittencourt MS, Patel AR, Hulten E, Blankstein R. Myocardial Computed Tomography Perfusion. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(5):452-462. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.06.11>



32. Seitun S, Clemente A, De Lorenzi C, Benenati S, Chiappino D, Mantini C, Sakellarios AI, Cademartiri F, Bezante GP, Porto I. Cardiac CT Perfusion and FFR CTA: Pathophysiological Features in Ischemic Heart Disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020;10(6):1954-1978. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-414>
33. Walker S, Cox E, Rothwell B, Berry C, McCann GP, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Foley JRJ, Mangion K, Bijsterveld P, Everett C, Stocken D, Plein S, Greenwood J, Sculpher M. Cost-Effectiveness of Cardiovascular Imaging for Stable Coronary Heart Disease. *Heart*. 2020;107(5):381-388. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316990>
34. Lu M, Wang S, Sirajuddin A, Arai AE, Zhao S. Dynamic Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion for Detecting Myocardial Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:325-331. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.095>
35. Sliwicka O, Sechopoulos I, Baggiano A, Pontone G, Nijveldt R, Habets J. Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging — State of The Art. *European Radiology*. 2023;33(8):5509-5525. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09550-y>
36. Meinel FG, Pugliese F, Schoepf UJ, Ebersberger U, Wichmann JL, Lo GG, Choe YH, Wang Y, Segreto S, Bamberg F, De Cecco CN. Prognostic Value of Stress Dynamic Myocardial Perfusion CT in a Multicenter Population With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208:761-769. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16186>
37. Alessio AM, Bindschadler M, Busey JM, Shuman WP, Caldwell JH, Branch KR. Accuracy of Myocardial Blood Flow Estimation from Dynamic Contrast Enhanced Cardiac CT Compared to PET. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):e008323. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008323>
38. Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М., Борисенко В.В., Гаврилов А.В., Благодсконова Е.Р., Долотова Д.Д., Миронов В.М., Арютунян Г.К. Оценка фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей с результатами инвазивных измерений. *Кардиология*. 2021;61(7):28-35. Veselova TN, Ternovoy SK, Chepovskiy AM, Borisenko VV, Gavrilov AV, Blagosklonova ER, Dolotova DD, Mironov VM, Arutyunyan GK. Evaluation of the Fractional Flow Reserve by Computer Tomography Data: Comparison of the Calculated Parameters with the Results of Invasive Measurements. *Kardiologiya*. 2021;61(7):28-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1540>
39. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, Fusini L, Fazzari F, Mushtaq S, Conte E, Calligaris G, De Martini S, Ferrari C, Galli S, Grancini L, Ravagnani P, Teruzzi G, Trabattoni D, Fabbiochi F, Lualdi A, Montorsi P, Rabbat MG, Bartorelli AL, Pepi M. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:1487-1497. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.023>
40. Baggiano A, Fusini L, Del Torto A, Vivona P, Guglielmo M, Muscogiuri G, Soldi M, Martini C, Frascini E, Rabbat MG, Baessato F, Cicala G, Danza ML, Cavaliere A, Loffreno A, Palmisano V, Ricci F, Rizzon G, Tonet E, Viani GM, Mushtaq S, Conte E, Annoni AD, Formenti A, Mancini ME, Fabbiochi F, Montorsi P, Trabattoni D, Rossi A, Fazzari F, Gaibazzi N, Andreini D, Assanelli EM, Bartorelli AL, Pepi M, Guaricci AI, Pontone G. Sequential Strategy Including FFR(CT) Plus Stress-CTP Impacts on Management of Patients with Stable Chest Pain: the Stress-CTP RIPCARD Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:2147. <https://doi.org/10.3390/jcm9072147>
41. Dai N, Zhang X, Zhang Y, Hou L, Li WM, Fan B, Zhang TS, Xu YW. Enhanced Diagnostic Utility Achieved by Myocardial Blood Analysis: A Meta-Analysis of Noninvasive Cardiac Imaging in The Detection of Functional Coronary Artery Disease. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:665-673. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.031>
42. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B. Clinical Outcomes of Fractional Flow Reserve by Computed Tomographic Angiography-guided Diagnostic Strategies vs. Usual Care in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The Prospective Longitudinal Trial of FFR<sub>CT</sub>: Outcome and Resource Impacts Study. *European Heart Journal*. 2015;36:3359-3367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv444>
43. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Norgaard BL, Berman DS, Raff G, Hurwitz-Koweek LM, Pontone G, Kawasaki T, Sand NP, Jensen JM, Amano T, Poon M, Ovrehus K, Sonck J, Rabbat M, Mullen S, De Bruyne B, Rogers C, Matsuo H, Bax JJ, Leipsic J, Patel MR. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *European Heart Journal*. 2018;39:3701-3711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy530>
44. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, Wilding S, Hill K, Shambrook J, Eminton Z, Ball D, Barrett C, Johnson L, Nuttall J, Fox K, Connolly D, O'Kane P, Hobson A, Chauhan A, Uren N, McCann G, Berry C, Carter J, Roobottom C, Mamas M, Rajani R, Ford I, Douglas S, Hlatky M. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *European Heart Journal*. 2021;42(37):3844-3852. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab444>
45. Yang J, Shan D, Wang X, Sun X, Shao M, Wang K, Pan Y, Wang Z, Schoepf UJ, Savage RH, Zhang M, Dong M, Xu L, Zhou Y, Ma X, Hu X, Xia L, Zeng H, Liu Z, Chen Y. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve to Guide Management of Patients With Stable Coronary Artery Disease: The TARGET Randomized Trial. *Circulation*. 2023;147(18):1369-1381. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063996>
46. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, Yow E, Mark DB, Patel MR, Rogers C, Udelson JE, Fordyce CB, Curzen N, Pontone G, Maurovich-Horvat P, De Bruyne B, Greenwood JP, Marinescu V, Leipsic J, Stone GW, Ben-Yehuda O, Berry C, Hogan SE, Redfors B, Ali ZA, Byrne RA, Kramer CM, Yeh RW, Martinez B, Mullen S, Huey W, Anstrom KJ, Al-Khalidi HR, Vemulapalli S. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2023;8(10):904-914. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2595>
47. Abdelrahman KM, Chen MY, Dey AK, Virmani R, Finn AV, Khamis RY, Choi AD, Min JK, Williams MC, Buckler AJ, Taylor CA, Rogers C, Samady H, Antoniadis C, Shaw LJ, Budoff MJ, Hoffmann U, Blankstein R, Narula J, Mehta NN. Coronary Computed Tomography Angiography From Clinical Uses to Emerging Technologies: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(10):1226-1243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.076>
48. Coenen A, Kim Y-H, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A, Lubbers ML, Daemen J, Itu L, Rapaka S, Sharma P, Schwemmer C, Persson A, Schoepf UJ, Kepka C, Yang DH, Nieman K. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11:e007217. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007217>

Поступила 15.11.2023

Received 15.11.2023

Принята к публикации 21.12.2023

Accepted 21.12.2023

## Диагностические и прогностические аспекты оментина при сердечно-сосудистой патологии

© А.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, Н.В. ТЕПЛОВА<sup>1</sup>, Е.В. РЕЗНИК<sup>1</sup>, И.Е. БАЙКОВА<sup>1</sup>, Л.М. МАКЕЕВА<sup>1</sup>, И.А. КОТИКОВА<sup>1</sup>, Р.К. ВАЛИЕВ<sup>2</sup>, А.В. МОДЕСТОВА<sup>1</sup>, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

### Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания представляют основной фактор инвалидизации и преждевременной смерти во всем мире. Важной задачей современной кардиологии являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностического маркера возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска. Цель представленного обзора литературы — рассмотреть оментин в качестве нового диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии. Оментин-1, также известный как рецептор лактоферрина кишечника, эндотелиальный лектин HL-1, галактофураноз-связывающий лектин, или интеллектин-1, — недавно идентифицированный секреторный белок, который избирательно экспрессируется в висцеральной жировой ткани. Данные экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали решающую роль оментина-1 в поддержании метаболизма организма и чувствительности к инсулину, его противовоспалительное, антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможность использования оментина-1 в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии оментина с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, оментин.

### Информация об авторах:

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

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

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

Байкова И.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>

Макеева Л.М. — <https://orcid.org/0000-0003-0755-4869>

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

Валиев Р.К. — <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>

Модестова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

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

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., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Макеева Л.М., Котикова И.А., Валиев Р.К., Модестова А.В., Скрипниченко Э.А., Никитин И.Г. Диагностические и прогностические аспекты оментина при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):16–22. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901116>

## Diagnostic and prognostic aspects of omentin in cardiovascular diseases

© А.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, Н.В. ТЕПЛОВА<sup>1</sup>, Е.В. РЕЗНИК<sup>1</sup>, И.Е. БАЙКОВА<sup>1</sup>, Л.М. МАКЕЕВА<sup>1</sup>, И.А. КОТИКОВА<sup>1</sup>, Р.К. ВАЛИЕВ<sup>2</sup>, А.В. МОДЕСТОВА<sup>1</sup>, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

### Abstract

Cardiovascular diseases are a major factor of disability and premature death worldwide. An important objective of modern cardiology is searching for new cardiovascular biological markers. These markers can be valuable for early diagnosis of cardiovascular diseases, laboratory assessing the effectiveness of treatment and prediction of possible adverse clinical outcomes. We could



use these factors for risk stratification. The purpose of this review is to analyze omentin as a new diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. Omentin-1, also known as intestinal lactoferrin receptor, endothelial lectin HL-1, galactofuranase-binding lectin or integrin-1, is a recently identified secretory protein that is selectively expressed in visceral adipose tissue. Experimental and clinical data have demonstrated the crucial role of omentin-1 in metabolism and insulin sensitivity, its anti-inflammatory, anti-atherosclerotic and cardiac protective effects. It is expected that further studies will demonstrate omentin-1 as an additional laboratory tool for diagnosis and prognosis in cardiac patients. Regulation of omentin concentration and expression by various drugs may be perspective for the treatment of cardiovascular diseases.

**Keywords:** cardiovascular diseases, biological markers, omentin.

#### Information about the authors:

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

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

Reznik E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Baikova I.E. — <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>

Makeeva L.M. — <https://orcid.org/0000-0003-0755-4869>

Kotikova I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>

Valiev R.K. — <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>

Modestova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

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

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, Teplova NV, Reznik EV, Baikova IE, Makeeva LM, Kotikova IA, Valiev RK, Modestova AV, Skripnichenko EA, Nikitin IG.

Diagnostic and prognostic aspects of omentin in cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):16–22. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901116>

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют основной фактор инвалидизации и преждевременной смерти во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на ССЗ приходится более 17 млн смертей в год, и эта цифра, по прогнозам, вырастет до 23 млн к 2030 г. [2, 3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из самых сложных проблем кардиологии, среди ССЗ она занимает лидирующую позицию. Главным этиологическим фактором данной патологии является атеросклероз, который часто на ранних стадиях протекает бессимптомно. Коварство ИБС заключается в том, что более чем у 1/2 больных эта болезнь дебютирует инфарктом миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смертью [4].

Важной задачей современной кардиологии являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностического маркера возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска [5]. Несмотря на идентификацию сердечно-сосудистых биомаркеров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остается в значительной степени безуспешным. В то время как кардиоспецифические маркеры, включающие мозговой натрийуретический пептид, его предшественник (МНУП, proBNP) и высокочувствительные тропонины (hsTn), широко используются в клинической практике, необходимость применения других маркеров не имеет достаточных доказательств [5]. В настоящее время только галектин-3 (Gal-3) и растворимый ST2-рецептор (sST2) — относительно новые биологические маркеры сердечной недостаточности (СН), включенные в рекомендации Амери-

канской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца, но важность их применения в практической медицине все еще требует подтверждения [6, 7].

Цель представленного обзора литературы — рассмотреть оментин в качестве нового диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

#### Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ источников литературы, включавший все релевантные публикации до 20.01.23, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «атеросклероз», «оментин», «biological markers», «cardiovascular diseases», «atherosclerosis», «omentin».

#### Биологические аспекты оментина

Оментин-1, также известный как рецептор лактоферрина кишечника, эндотелиальный лектин HL-1, галактофураноз-связывающий лектин, или интеллектин-1, — недавно идентифицированный секреторный белок, который избирательно экспрессируется в висцеральной жировой ткани. Зрелый оментин-1 представляет гликопротеин, состоящий из 295 аминокислот и 1 связанного олигосахарида. Оментин синтезируется в основном стромальными сосудистыми клетками висцеральной жировой ткани. Существуют 2 идентифицированные формы оментина (оментин-1 и оментин-2), которые демонстрируют аналогичную экспрессию генов. Оментин может вырабатываться в эпикар-

диальной жировой ткани, легких, яичниках, энтероцитах и плаценте. Специфические рецепторы оментина не идентифицированы [8, 9].

Оментин-1 играет решающую роль в поддержании метаболизма организма и чувствительности к инсулину, а также оказывает противовоспалительное, антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие в основном через каскад АМПК (клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс клетки)/Akt (внутриклеточный фермент, один из трех членов семейства протеинкиназ B)/NF- $\kappa$ B (ядерный фактор «каппа-би»)/ERK (киназа, регулируемая внеклеточным сигналом), JNK и p38 (митогенактивируемые протеинкиназы) [10].

Антагонистические эффекты оментина-1 на воспаление и атеросклероз подтверждены различными исследованиями *in vivo* и *in vitro* [8, 9]. Трансгенные мыши с геном человеческого оментина демонстрировали снижение экспрессии провоспалительных цитокинов посредством стимуляции Akt [11]. Оментин-1 также подавляет агрегацию макрофагов и апоптоз [11–13]. Введение оментина-1 может ингибировать образование некротических ядер и экспрессию провоспалительных цитокинов при атеросклерозе. Возможные механизмы — подавление апоптоза и экспрессии провоспалительных цитокинов в макрофагах за счет связывания с интегринами рецепторами  $\alpha$ v $\beta$ 3 и  $\alpha$ v $\beta$ 5. [11, 12]. Неинтимная гиперплазия и пролиферация VSMC (гладкомышечные клетки сосудов) уменьшаются под влиянием оментина через путь АМПК/ERK [14]. Аналогичным образом гиперэкспрессия оментина-1 уменьшает кальцификацию артерий посредством PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt-зависимых механизмов [15]. Сердечно-сосудистая дисфункция также уменьшается при участии оментина-1 [8, 9]. Биодоступность оксида азота (NO) увеличивается оментин-опосредованным фосфорилированием эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что способствует вазорелаксации и реваскуляризации в суженной артерии [16–18]. Оментин действует как адипокин, который уменьшает острую ишемическую травму сердца путем подавления апоптоза миоцитов посредством АМПК- и Akt-зависимых механизмов [19]. Оментин уменьшает патологическую гипертрофию миокарда посредством активации АМПК в сердце [20]. Избыточная экспрессия оментин-1 улучшает параметры сердечной функции и активность сердечных митохондрий, возможно, за счет активации GSK-3 (киназа гликогенсинтаза-3) [21].

#### Оментин и сердечно-сосудистая патология: данные клинических исследований

В последние годы активно изучается роль оментина при ССЗ [8, 9, 22, 23]. Перекрестные исследования определили значительно более низкие уровни оментина-1 у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [24, 25]. Даже после корректировки на индекс массы тела (ИМТ) как сывороточные, так и адипоцитарные уровни оментина-1 были обратно связаны с наличием метаболического синдрома (МС) [26]. Выявлена отрицательная корреляция сывороточных уровней оментина-1 с наличием сахарного диабета 2-го типа (СД2) и гестационного сахарного диабета (ГСД) [25, 27]. Концентрация циркулирующего оментина-1 обратно пропорциональна сывороточному уровню глюкозы [28]. Отмечено более выра-

женное снижение уровня оментина-1 в крови у пациентов с осложненным СД2 по сравнению с пациентами с СД2 без осложнений [29, 30]. Показано, что снижение уровня оментина-1 в крови не только достоверно связано с ИБС, но и отражает тяжесть заболевания с более низкими значениями при остром коронарном синдроме (ОКС), чем при стабильной стенокардии [31, 32]. Более высокие уровни оментина в крови связаны с лучшей сердечной функцией у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью (СН) [19, 33]. Было показано, что оментин-1 влияет на артериальное давление (АД) и липидный обмен. У больных с артериальной гипертензией (АГ) I и II стадии отмечен значительно более низкий уровень оментина-1 в крови по сравнению с нормотензивными людьми [34]. Концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов очень низкой плотности коррелируют с уровнями оментина-1 положительно и отрицательно соответственно [24, 26]. Снижение исходных уровней оментина-1 предсказывает худший прогноз, нестабильность сонных бляшек и годичную смертность у пациентов с острым ишемическим инсультом [35–38], а также худшие клинические исходы при остром внутримозговом кровоизлиянии [39]. Более низкие уровни оментина-1 при ИБС являются прогностическими маркерами частых серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), более тяжелого поражения коронарных артерий (КА) согласно данным коронароангиографии и слабого коллатерального коронарного кровотока [30, 40, 41].

Целью исследования S. Cetin Sanlialp и соавт. послужило определение взаимосвязи между уровнями циркулирующего оментина-1 и МС, не осложненного СД2 или ССЗ, у пациентов с АГ. В это исследование были включены 110 пациентов (54 мужчины, средний возраст 49,72 $\pm$ 11,32 года), получавших лечение по поводу АГ без СД2 и/или ССЗ. Имели МС 66 пациентов (1-я группа), были без МС 44 пациента (2-я группа). Уровни циркулирующего оментина-1 у пациентов с МС были значительно ниже, чем у пациентов без МС (46,35 (42,70–57,70) нг/мл против 130,95 (62,83–236,48) нг/мл,  $p < 0,001$ ). Оментин-1 обратно коррелировал с индексом триглицеридов и глюкозы (TyG) ( $r = -0,204$ ,  $p = 0,033$ ). В многомерном логистическом регрессионном анализе оментин-1, TyG и ИМТ были независимыми предикторами МС. ROC-анализ показал, что наилучшее пороговое значение для оментина-1 при прогнозировании МС составило 62,20 нг/мл, а площадь под кривой (AUC) была 0,880 (95% доверительный интервал (ДИ) от 0,817 до 0,942,  $p < 0,001$ ). Результаты этого исследования показали, что уровни циркулирующего оментина-1 обратно пропорциональны наличию МС и могут быть надежными маркерами для прогнозирования развития МС у пациентов с АГ [42].

В исследовании P. Vai и соавт. включались пациенты с ИБС ( $n = 300$ ); 300 участников без ИБС с аналогичным демографическим профилем были включены в контрольную группу. Уровень оментина в крови был значительно ниже у пациентов с ИБС по сравнению с больными без ИБС (61,21 $\pm$ 0,21 нг/дл против 95,22 $\pm$ 12,21 нг/дл;  $p < 0,0001$ ). У обоих полов уровень оментина-1 в крови ниже у пациентов с ИБС по сравнению с лицами без ИБС ( $p < 0,0001$ ). Данное исследование выявило отрицательную связь между оментином-1 и ИБС. Низкий уровень оментина-1 может играть роль в патогенезе атеросклероза. Следовательно, оментин-1 может быть потенциальным биомаркером для прогнозирования развития и прогрессирования ИБС [31].

Работа M. Vaig и соавт. посвящена изучению ассоциаций уровня сывороточного оментина-1, хемерина и лептина с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (122 пациента с ОИМ, группа контроля — 52 здоровых человека). Уровень оментина-1 был значительно снижен, в то время как уровни хемерина и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) — значительно повышены у лиц с ОИМ по сравнению со здоровыми людьми. Сывороточный оментин-1, хемерин и лептин достоверно коррелировали с массой тела, ИМТ, окружностью талии у пациентов с ОИМ и лицами контрольной группы. Бинарный логистический регрессионный анализ показал, что возникновение ИМ положительно коррелировало с уровнем глюкозы в плазме натощак, общим холестерином (ОХ), триглицеридами (ТГ), холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), вчСРБ и хемерин и отрицательно — с холестерином ЛПВП и оментином. Согласно данным множественного логистического регрессионного анализа, хемерин и оментин-1 также были связаны с ИМ [43].

Целью исследования А.С. Драгановой и соавт. была оценка сывороточной концентрации оментина-1 у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбПСТ), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (104 человека), и пациентов со стабильным течением ИБС (80 человек). Группа контроля — 38 добровольцев без ИБС. У пациентов с ОКСбПСТ, перенесших ЧКВ, концентрация оментина-1 была меньше, чем у лиц контрольной группы (7,53 (5,00—10,55) и 12,56 (7,84—15,34) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). Уровни оментина-1 у пациентов с ОКСбПСТ и стабильным течением ИБС достоверно не отличались. У пациентов с ОКСбПСТ уровень оментина-1 при многососудистом поражении КА был меньше, чем при одно- и двухсосудистом поражении (7,30 (3,91—8,17) и 9,44 (6,54—9,93) нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). Аналогичные тенденции были выявлены и в группе лиц со стабильным течением ИБС ( $p < 0,001$ ). Уровень оментина-1 у женщин с ОКСбПСТ со стабильным течением ИБС и у обследованных без ИБС был больше, чем у мужчин соответствующих групп ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ОКСбПСТ и со стабильным течением ИБС с повышенным ИМТ уровень оментина-1 был ниже, чем у больных ИБС и с нормальным ИМТ ( $p < 0,001$ ). У больных ОКСбПСТ и абдоминальным ожирением (АО) концентрация оментина-1 была ниже по сравнению с лицами ОКСбПСТ без АО как у мужчин, так и у женщин ( $p < 0,001$ ). Данные регрессионного анализа продемонстрировали, что уровень оментина-1 у больных с ОКСбПСТ связан с ИМТ ( $b = -0,30$ ;  $\beta = -0,23$ ;  $p = 0,002$ ) и полом больного ( $b = 2,21$ ;  $\beta = 0,16$ ;  $p = 0,029$ ); у больных со стабильным течением ИБС — с ИМТ ( $b = -0,38$ ;  $\beta = -0,27$ ;  $p = 0,029$ ). Авторы сделали следующие выводы: 1) для пациентов как с ОКСбПСТ, так и со стабильным течением ИБС характерна низкая сывороточная концентрация оментина-1; 2) наиболее низкие уровни оментина-1 обнаружены у пациентов с многососудистым поражением КА и повышенным ИМТ; 3) значения оментина-1 в крови у лиц женского пола выше, чем у лиц мужского пола; 4) уменьшение сывороточной концентрации оментина-1 у больных с ОКСбПСТ и со стабильным течением ИБС связано с ИМТ, полом больного и выраженностью коронарного атеросклероза [44].

M. Dogdus и соавт. оценивали уровни оментина-1 в сыворотке крови пациентов с атеросклеротическим аортальным стенозом (ААС). В исследовании были включены 86 пациентов с ААС и 92 человека из контрольной группы тех

же возраста и пола. Средний уровень оментина-1 был значительно ниже в группе ААС (+) по сравнению с контрольной группой (78,16±44,95 нг/мл против 163,57±59,84 нг/мл,  $p < 0,001$ ). Оментин-1 (отношение шансов (ОШ) 3,45; 95% ДИ 1,88—5,39;  $p < 0,001$ ) и ХС-ЛПНП (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,33—2,16;  $p = 0,015$ ) были признаны независимыми предикторами ААС согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу. Уровень оментина-1 < 92,45 нг/мл имел 90,5% чувствительность и 71,4% специфичность для прогнозирования ААС (AUC: 0,697,  $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что более низкий уровень оментина-1 связан с повышенным риском ААС [45].

Исследование S. Giovannini и соавт. было направлено на оценку возможной роли соотношения сортилина/оментина-1 в качестве легко измеряемого маркера поражения периферических артерий (ППА) у пациентов с СД2 (295 пациентов с СД2, из них 116 без ППА (1-я группа), 179 с ППА (2-я группа)). Концентрация сортилина была значительно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й, и наблюдалась тенденция к повышению уровня сортилина по мере увеличения тяжести заболевания. Уровни оментина-1 в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой. Кроме того, уровни оментина-1 постепенно снижались по мере утяжеления заболевания. Отношение сортилина к оментину-1 было значительно выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой. Таким образом, соотношение сортилина и оментина-1, по-видимому, является прогностическим фактором ППА у пациентов с СД2 и может быть многообещающим маркером клинически значимого атеросклероза нижних конечностей. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти данные и оценить их клиническую значимость [46].

Повышение регуляции циркулирующих уровней оментина-1 может быть новым терапевтическим подходом для уменьшения прогрессирования кардиометаболических заболеваний. Проспективное когортное исследование детей с избыточным весом тела и ожирением показало, что как краткосрочные, так и долгосрочные изменения образа жизни положительно коррелируют с уровнями оментина-1 [47]. Аналогичным образом программа упражнений высокой интенсивности продолжительностью 12 нед и потеря веса после бариатрических операций увеличивали уровень оментина-1 в крови [48, 49]. Показано, что широко используемые лекарственные препараты, такие как метформин и аторвастатин, повышают уровень оментина-1 в сыворотке крови [50, 51].

Целью исследования H. Alkuraishy и соавт. было установление связи между сывороточным уровнем оментина-1 и ОИМ у пациентов, получавших метформин (85 пациентов с СД2 и ОИМ). Больные были распределены следующим образом: 1-я группа — 62 больных СД2, получавших метформин до развития ОИМ; 2-я группа — 23 больных СД2, не получавших метформин до развития ОИМ; 3-я группа — 30 здоровых добровольцев. Метформин повышал уровень оментина-1 и снижал уровень TnI по сравнению с контрольной группой и пациентами, не получавшими метформин. Таким образом, фармакотерапия метформином повышает уровень оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с СД2 [50].

N. Kadoglou и соавт. оценивали адипокины при доклиническом атеросклерозе сонных артерий (СА) и влияние терапии статинами на их уровни. Восемьдесят четыре



рем пациентам (1-я группа), ранее не принимавшим статины, с доклиническим атеросклерозом СА и повышенным уровнем ХС-ЛПНП (>130 мг/дл) назначили аторвастатин (от 10 до 80 мг/сут). Группа контроля (2-я группа) — 46 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без хронических заболеваний. В начале исследования пациенты 1-й группы показали более низкие уровни оментина-1 и васпина в сыворотке крови по сравнению с лицами 2-й группы ( $p \leq 0,001$ ). Кроме того, уровни оментина-1 показали независимую связь с холестерином ХС-ЛПНП; уровни васпина были независимо связаны с вчСРБ и наличием атеросклероза СА ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе 12-месячная терапия аторвастатином достоверно повышала концентрацию оментина-1 (с  $202,79 \pm 91,41$  до  $262,56 \pm 101$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) и васпина (с  $1,29 \pm 0,51$  до  $1,70 \pm 0,5$  нг/мл,  $p = 0,002$ ). Согласно данным стандартного множественного регрессионного анализа, наличие каротидного атеросклероза было связано с исходным уровнем васпина ( $\beta = -0,232$ ,  $p < 0,001$ ), в то время как вызванное аторвастатином повышение васпина было независимо связано со снижением концентрации вчСРБ ( $\beta = -0,198$ ,  $p = 0,045$ ). Таким образом, низкие уровни оментина-1 и васпина в сыворотке крови связаны с доклиническим атеросклерозом СА; прием аторвастатина значительно повышал активность обоих адипокинов [51].

Исследование N. Ouerghi и соавт. было направлено на оценку влияния высокоинтенсивных интервальных тренировок (ВИИТ) на адипокины крови и кардиометаболические маркеры у молодых людей с нормальным и избыточным весом. Восемнадцать здоровых юношей ( $18,2 \pm 1,06$  года) были разделены на 2 группы: с нормальной (ИМТ  $20,5 \pm 1,51$  кг/м<sup>2</sup>,  $n = 9$ , 1-я группа) и избыточной (ИМТ  $30,8 \pm 4,56$  кг/м<sup>2</sup>,  $n = 9$ , 2-я группа) массой тела. Участники выполнили 8-недельную программу ВИИТ без ограничения калорий. Состав тела, уровни лептина, адипонекти-

на, хемерина, оментина-1, липидов, СРБ и индекс инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance, НОМА-IR) оценивали до и после программы ВИИТ. Программа привела к значительному увеличению уровней оментина в 1-й (27%) и 2-й (22%) группах ( $p < 0,01$ ), но не изменила уровни лептина, адипонектина и хемерина в обеих группах. ИМТ ( $-1,62\%$ ;  $p = 0,015$ ), жировые отложения ( $-1,59\%$ ;  $p = 0,021$ ), ОХ ( $-11,8\%$ ;  $p = 0,026$ ), ТГ ( $-21,3\%$ ;  $p = 0,023$ ) и НОМА-IR ( $-31,5\%$ ;  $p = 0,043$ ) снизились только во 2-й группе [52].

## Заключение

В современном мире имеются высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии. Конечно же, для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки оментина. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможность использования оментина-1 в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии оментина с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдонина Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., Карлина В.А., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Соловьев А.Е. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Soloveva AE, Alieva AS, Avdonina NG, Medvedeva EA, Fedorenko AA, Kulakov VV, Karlina VA, Endubaeva GV, Zaitsev VV, Soloviev AE. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-69-82>
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659-1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
- Li H, Zou J, Yu XH, Ou X, Tang C. Zinc finger E-box binding homeobox 1 and atherosclerosis: new insights and therapeutic potential. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236:4216-4230. <https://doi.org/10.1002/jcp.30177>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., Туаева Е.М., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Киселева Н.В., Школьников М.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиологическая терапия и профилактика*. 2014;13(4):21-28. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Muromtseva GA, Tuayeva EM, Balanova YuA, Konstantinov VV, Kiseleva NV, Shkolnikova MA. Ischemic heart disease in persons 55 years of age and older. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):21-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-21-28>
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333-345. Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, Zhanov IV, Nikitin IG. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of internal medicine*. 2018;8(5):333-345. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345>
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., Гасанова Э.Т., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Федулаев Ю.Н., Жбанов И.В., Перевертов В.А., Ковтюх И.В., Никитин И.Г., Резник Е.В. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):145-149. Alieva AM, Baikova IE, Kislyakov VA, Gasanova ET, Almazova II, Pinchuk TV, Fedulayev YuN, Zhanov IV, Perevertov VA, Kovtyukh IV, Nikitin IG, Reznik EV. Galectin-3: diagnostic and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure. *Therapeutic archive*. 2019;91(9):145-149. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000226>
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., Эттингер О.А., Валиев Р.К., Батов М.А., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-526. Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, Ettinger OA, Valiev RK, Batov MA, Nikitin IG. Clinical significance of ST2 blood biomarker determination in

- patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-526. (In Russ.).
8. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13529. <https://doi.org/10.3390/ijms222413529>
  9. Askin L, Duman H, Ozyildiz A, Tanriverdi O, Turkmen S. Association between Omentin-1 and Coronary Artery Disease: Pathogenesis and Clinical Research. *Current Cardiology Reviews*. 2020;16(3):198-201. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666200511085304>
  10. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Comprehensive Physiology*. 2017;7(3):765-781. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160043>
  11. Hiramatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kanemura N, Kambara T, Enomoto T, Yuasa D, Matsuo K, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Otake N, Kihara S, Murohara T, Ouchi N. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovascular Research*. 2016;110:107-117. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv282>
  12. Lin X, Sun Y, Yang S, Yu M, Pan L, Yang J, Yang J, Shao Q, Liu J, Liu Y, Zhou Y, Wang Z. Omentin-1 Modulates Macrophage Function via Integrin Receptors  $\alpha v \beta 3$  and  $\alpha v \beta 5$  and Reverses Plaque Vulnerability in Animal Models of Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:757926. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757926>
  13. Watanabe K, Watanabe R, Konii H, Shirai R, Sato K, Matsuyama T-A, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovascular Research*. 2016;110:118-128. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw016>
  14. Uemura Y, Shibata R, Kanemura N, Ohashi K, Kambara T, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, Yuasa D, Joki Y, Matsuo K, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Murohara T, Ouchi N. Adipose-derived protein omentin prevents neointimal formation after arterial injury. *The FASEB Journal*. 2015;29:141-151. <https://doi.org/10.1096/fj.14-258129>
  15. Xie H, Xie P-L, Wu X-P, Chen S-M, Zhou H-D, Yuan L-Q, Sheng Z-F, Tang S-Y, Luo X-H, Liao E-Y. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovascular Research*. 2011;92:296-306. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr200>
  16. Leandro A, Queiroz M, Azul L, Seica R, Sena CM. Omentin: A novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;162:233-242. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.021>
  17. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;393:668-672. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.053>
  18. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S, Kataoka Y, Ohashi K, Daida H, Kihara S, Ogawa H, Murohara T, Ouchi N. Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287:408-417. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.261818>
  19. Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Enomoto T, Uemura Y, Ogura Y, Yuasa D, Matsuo K, Nagata T, Oba T, Yasukawa H, Numaguchi Y, Sone T, Murohara T, Ouchi N. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(24):2722-2733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.032>
  20. Matsuo K, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Uemura Y, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, Yuasa D, Joki Y, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Kihara S, Murohara T, Ouchi N. Omentin functions to attenuate cardiac hypertrophic response. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;79:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.11.019>
  21. Jin Z, Xia F, Dong J, Lin T, Cai Y, Chen J, Chen X, Huang Z, Wang Q, Chen H, Zhang J. Omentin-1 attenuates glucocorticoid-induced cardiac injury by phosphorylating GSK3 $\beta$ . *Journal of Molecular Endocrinology*. 2021;66(4):273-283. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0236>
  22. Wang J, Zhuo X, Jiang Z. Omentin-1 circulating levels as predictor of heart diseases: a systematic review and meta-analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022;68(4):542-548. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211111>
  23. Mitsis A, Kadoglou NPE, Lambadiari V, Alexiou S, Theodoropoulos KC, Avraamides P, Kassimis G. Prognostic role of inflammatory cytokines and novel adipokines in acute myocardial infarction: An updated and comprehensive review. *Cytokine*. 2022;153:155848. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155848>
  24. De Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, Yu D-Z, Pray J, Ndubizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong D-W, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes*. 2007;56:1655-1661. <https://doi.org/10.2337/db06-1506>
  25. Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D, He Y, Yang H. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Annales d'Endocrinologie*. 2014;75:171-175. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.04.013>
  26. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased Chemerin and Decreased Omentin-1 in Both Adipose Tissue and Plasma in Nascent Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98:E514-E517. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3673>
  27. Pena-Cano MI, Valencia-Ortega J, Morales-Avila E, Diaz-Velazquez MF, Gomez-Diaz R, Saucedo R. Omentin-1 and its relationship with inflammatory factors in maternal plasma and visceral adipose tissue of women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45:453-462. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01671-9>
  28. Papatheodorou S, Gelaye B, Williams MA. Association between omentin-1 and indices of glucose metabolism in early pregnancy: a pilot study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;305(3):589-596. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06197-2>
  29. Latif AHE, Anwar S, Gautham KS, Kadurei F, Ojo RO, Hafizyar F, Haroon DM, Rakesh F, Talpur AS. Association of Plasma Omentin-1 Levels with Diabetes and Its Complications. *Cureus*. 2021;13:e18203. <https://doi.org/10.7759/cureus.18203>
  30. Biscetti F, Nardella E, Bonadia N, Angelini F, Pitocco D, Santoliquido A, Filippini M, Landolfi R, Flex A. Association between plasma omentin-1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18:74-77. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0880-7>
  31. Bai P, Abdullah F, Lodi M, Sarhadi M, Dilip A, Shahab S, Yasir F, Jahangir M. Association between Coronary Artery Disease and Plasma Omentin-1 Levels. *Cureus*. 2021;13:e17347. <https://doi.org/10.7759/cureus.17347>
  32. Zhong X, Zhang H-Y, Tan H, Zhou Y, Liu F-L, Chen F-Q, Shang D-Y. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32:873-878. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.26>
  33. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Kinoshita D, Yokoyama M, Honda Y, Otaki Y, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:84. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-84>
  34. Celik M, Nar R, Nar G, Sokmen E, Gunver G. Serum omentin-1 levels in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 2021;35:290-295. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00420-4>
  35. Xu T, Zuo P, Wang Y, Gao Z, Ke K. Serum omentin-1 is a novel biomarker for predicting the functional outcome of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56:350-355. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0282>
  36. Yang J, Gao Y. Clinical relevance of serum omentin-1 levels as a biomarker of prognosis in patients with acute cerebral infarction. *Brain and Behavior*. 2020;10:e01678. <https://doi.org/10.1002/brb3.1678>
  37. Xu T, Zuo P, Cao L, Gao Z, Ke K. Omentin-1 is Associated with Carotid Plaque Instability among Ischemic Stroke Patients. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25:505-511. <https://doi.org/10.5551/jat.42135>
  38. Xu T, Li Y, Su Y, Zuo P, Gao Z, Ke K. Serum omentin-1 and risk of one-year mortality in patients with ischemic stroke. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:167-171. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.007>
  39. Zhang G-H, Ye Z-H, Guan H-J, Guo M, Zhou X-X, Xu Y-Y. Impact of serum omentin-1 concentrations on functional outcome among acute intracerebral hemorrhage patients. *Clinica Chimica Acta*. 2020;503:169-174. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.026>



40. Onur I, Oz F, Yildiz S, Oflaz H, Sigirci S, Elitok A, Pilten S, Karaayvaz EB, Cizgici AY, Kaya MG, Onur ST, Sahin I, Dinckal HM. Serum Omentin 1 Level Is Associated with Coronary Artery Disease and Its Severity in Postmenopausal Women. *Angiology*. 2014;65:896-900. <https://doi.org/10.1177/0003319713511322>
41. Zhou J-P, Tong X-Y, Zhu L-P, Luo J-M, Luo Y, Bai Y-P, Li C-C, Zhang G-G. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24:940-948. <https://doi.org/10.5551/jat.37440>
42. Cetin Sanlialp S, Nar G, Nar R. Relationship between circulating serum omentin-1 levels and nascent metabolic syndrome in patients with hypertension. *Journal of Investigative Medicine*. 2022;70(3):780-785. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002071>
43. Baig M, Alghalayini KW, Gazzaz ZJ, Atta H. Association of Serum Omentin-1, Chemerin, and Leptin with Acute Myocardial Infarction and its Risk Factors. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2020;36(6):1183-1188. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2372>
44. Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Каронова Т.Л., Шляхто Е.В. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца. *Трансляционная медицина*. 2019;6(6):5-13. Draganova AS, Polyakova EA, Kolodina DA, Belyaeva OD, Berkovich OA, Karonova TL, Shlyakhto EV. Serum omentin-1 concentration in patients with ischemic heart disease. *Translational medicine*. 2019;6(6):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-6-5-13>
45. Dogdus M, Dindas F, Cekici Y, Yildirim A, Kucukosmanoglu M, Koyunsever NY, Abacioglu OO, Kilic S. Association between Circulating Omentin-1 Levels and Aortic Valve Sclerosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2022;38(5):584-590. [https://doi.org/10.6515/ACS.202209\\_38\(5\).20220314A](https://doi.org/10.6515/ACS.202209_38(5).20220314A)
46. Giovannini S, Biscetti F, Brau F, Biscotti L, Santoliquido A, Pitocco D, Bernabei R, Flex A. Sortilin/Omentin-1 ratio in peripheral artery disease: A cross-sectional study on 295 unselected elderly patients. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2022;205:111677. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111677>
47. Siegrist M, Heitkamp M, Braun I, Vogg N, Haller B, Langhof H, Koenig W, Halle M. Changes of omentin-1 and chemerin during 4 weeks of lifestyle intervention and 1-year follow-up in children with obesity. *Clinical Nutrition*. 2021;40:5648-5654. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.042>
48. Atashak S, Stannard SR, Daraei A, Soltani M, Saeidi A, Moradi F, Laher I, Hackney AC, Zouhal H. High-intensity Interval Training Improves Lipocalin-2 and Omentin-1 Levels in Men with Obesity. *International Journal of Sports Medicine*. 2022;43(04):328-335. <https://doi.org/10.1055/a-1560-5401>
49. De Luis DA, Calvo SG, Gomez JLL, Izaola O, Primo D, Pacheco D, Aller R. Omentin-1 Changes following Biliopancreatic Diversion and Relationship with Cardiovascular Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;73:106-112. <https://doi.org/10.1159/000491434>
50. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI. New Insights into the Role of Metformin Effects on Serum Omentin-1 Levels in Acute Myocardial Infarction: Cross-Sectional Study. *Emergency Medicine International*. 2015;2015:283021. <https://doi.org/10.1155/2015/283021>
51. Kadoglou NPE, Kassimis G, Patsourakos N, Kanonidis I, Valsami G. Omentin-1 and vaspin serum levels in patients with pre-clinical carotid atherosclerosis and the effect of statin therapy on them. *Cytokine*. 2021;138:155364. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155364>
52. Ouerghi N, Fradj MKB, Duclos M, Bouassida A, Feki M, Weiss K, Knechtle B. Effects of High-Intensity Interval Training on Selected Adipokines and Cardiometabolic Risk Markers in Normal-Weight and Overweight/Obese Young Males-A Pre-Post Test Trial. *Biology*. 2022;11(6):853. <https://doi.org/10.3390/biology11060853>

Поступила 25.01.2023

Received 25.01.2023

Принята к публикации 07.06.2023

Accepted 07.06.2023

## Эндоваскулярная профилактика развития дистальной эмболии в патогенезе развития феномена *no-reflow* при выполнении чрескожного коронарного вмешательства больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

© Г.В. САЗАНОВ<sup>1</sup>, З.Х. ШУГУШЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

### Резюме

Патогенетическая природа феномена *no/slow-reflow* при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) больным с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (ОКСпST) требует от медицинского сообщества постоянного углубленного изучения. В настоящее время известно, что процесс развития феномена *no-reflow* является сложным и может быть запущен в комбинации следующих факторов: 1) дистальная эмболия инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА); 2) ишемическое повреждение миокарда в зоне кровоснабжения ИСКА; 3) реперфузионное поражение миокарда; 4) генетическая предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла. Риск развития феномена *no-reflow* или *slow-reflow* присутствует на любом этапе выполнения ЧКВ. Чаще всего феномен *no-reflow* происходит вследствие более дистальной эмболии атеротромбомасс, которая вызывается инфляцией баллонного катетера при выполнении предилатации или имплантацией стента. Дистальная эмболия ИСКА в результате фрагментации и миграции атеротромботического конгломерата или его отдельных фрагментов при выполнении эндоваскулярной коронарной реваскуляризации считается достаточно изученной. Эндоваскулярные методы предотвращения феномена *slow/no-reflow* в разные годы развития рентгенэндоваскулярной хирургии имели место, и некоторые востребованы и в настоящий момент. В разное время хирурги использовали стенты с дополнительным сетчатым покрытием (*mesh-covered stent*), мануальную и реолитическую тромбаспирацию, защиту с помощью фильтра-ловушки, проксимальную защиту посредством временной окклюзии ИСКА с помощью баллонного катетера для протекции дистального коронарного русла от эмболии. Однако на данный момент свою нишу занимает мануальная тромбаспирация, показания к которой ограничены. Наиболее эффективным и распространенным фармакологическим методом лечения и профилактики феномена *slow* или *no-reflow* в настоящее время остается внутривенное введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Существует предположение, что прямое стентирование ИСКА без предилатации способствует уменьшению риска дистальной эмболии. Именно поэтому данная стратегия может рассматриваться как метод выбора реваскуляризации у больных с ОКСпST с целью снижения риска эмболизации микроциркуляторного русла.

**Ключевые слова:** феномен *no-reflow*, прямое стентирование, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство.

### Информация об авторах:

Сазанов Г.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0277-1880>

Шугушев З.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Автор, ответственный за переписку: Сазанов Г.В. — e-mail: [mc\\_sagr@mail.ru](mailto:mc_sagr@mail.ru)

### Как цитировать:

Сазанов Г.В., Шугушев З.Х. Эндоваскулярная профилактика развития дистальной эмболии в патогенезе развития феномена *no-reflow* при выполнении чрескожного коронарного вмешательства больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):23–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901123>

## Endovascular prevention of distal embolism in pathogenesis of *no-reflow* phenomenon in percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome

© G.V. SAZANOV<sup>1</sup>, Z.KH. SHUGUSHEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

Pathogenesis of *no/slow-reflow* phenomenon following percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome and ST-segment elevation (STEMI) requires constant and in-depth study. It is known that *no-reflow* phenomenon is com-

plex and can be triggered by combination of the following factors: 1) distal embolism of infarct-related coronary artery; 2) myocardial ischemic damage in appropriate coronary basin; 3) myocardial reperfusion injury; 4) genetic predisposition to microvascular damage. The risk of no-reflow or slow-reflow phenomenon is present at any stage of PCI. Most often, no-reflow phenomenon occurs due to distal embolism following balloon inflation during pre-dilatation or stent implantation. Distal embolism of infarct-related coronary artery due to fragmentation and migration of atherothrombotic conglomerate during PCI is sufficiently studied. Endovascular prevention of slow/no-reflow phenomenon took place in different years of development of endovascular surgery, and some ones are used now. At various times, surgeons used mesh-covered stents, manual and rheolytic thrombaspiration, protection by filter traps, proximal protection from distal embolism by temporary occlusion of infarct-related coronary artery. However, manual thrombaspiration currently occupies its niche, and indications for this procedure are limited. Intravenous administration of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors is the most effective and common pharmacological method for the treatment and prevention of no-reflow or slow-reflow phenomenon. Some authors suppose that direct stenting of infarct-related coronary artery without pre-dilatation reduces the risk of distal embolism. That is why this strategy may be preferable for revascularization in STEMI patients to reduce the risk of microvascular embolization.

**Keywords:** no-reflow phenomenon, direct stenting, acute coronary syndrome with ST-segment elevation, percutaneous coronary intervention.

#### Information about the authors:

Sazanov G.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0277-1880>

Shugushev Z.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

**Corresponding author:** Sazanov G.V. — e-mail: [mc\\_sagr@mail.ru](mailto:mc_sagr@mail.ru)

#### To cite this article:

Sazanov GV, Shugushev ZKh. Endovascular prevention of distal embolism in pathogenesis of no-reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901123>

## Введение

В настоящее время приоритетный метод восстановления кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (ОКСпСТ) — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1]. Феномены *no/slow-reflow* являются наиболее распространенным осложнением, возникающим при эндоваскулярном восстановлении кровотока, характеризуются нарушением перфузии сердечной мышцы в зоне питания инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), что при выполнении ЧКВ проявляется отсутствием или замедлением уровня кровотока по шкале TIMI от 0 до 2 [2].

Известно, что существуют 4 основных патофизиологических механизма развития данного феномена: 1) дистальная эмболия ИСКА [2–6]; 2) ишемическое повреждение миокарда в зоне кровоснабжения ИСКА [1, 4, 7–9]; 3) реперфузионное поражение миокарда [10–12]; 4) генетическая предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла [4, 13].

Микроэмболизация дистального русла коронарных артерий (КА), вызывающая чаще всего феномен *no-* или *slow-reflow*, который в конечном итоге является фактором, провоцирующим последующий некроз клеток сердечной мышцы, является основной причиной снижения качества жизни и неблагоприятного исхода у пациентов [14]. В работе М. Клаеус и соавт. продемонстрировано, что если при дистальной миграции тромбомасс окклюзия составляет >50% просвета капилляра, даже при диаметре тромба <200 мкм, то это можно считать необратимым снижением перфузии кровоснабжаемой зоны миокарда [15, 16]. Даже миграция атероматозного компонента бляшки во время выполнения баллонной ангиопластики (БАП) может приводить к дистальной эмболизации, которая в свою очередь провоцирует возникновение дополнительных микроинфарктов [17].

После возникновения описываемого феномена и окклюзии микрососудов элементами атеротромбомасс целостность капилляров нарушается из-за интерстициального отека и закупорки капилляров форменными элементами крови, что приводит к прогрессивному увеличению микроциркуляторного сопротивления, способствуя развитию микроинфарктов [18]. Кроме того, вышеуказанные процессы провоцируют высвобождение вазоактивных веществ, что приводит к повышению тонуса сосудистой стенки, которая также является фактором, ведущим к обструкции капилляров [19]. На коронароангиографии (КАГ) этот процесс характеризуется замедлением поступления контраста по ИСКА. Все эти процессы, вызванные фактором дистальной эмболии, приводят к ишемии миокарда и некрозу сердечной мышцы на тканевом уровне и могут оказывать отрицательное влияние на размер конечной зоны инфаркта миокарда и стратегию лечения [20].

Эмболизация элементами атеротромбомасс дистального русла КА губительна для крайне чувствительных к гипоксии кардиомиоцитов, в результате зона повреждения и некроза увеличивается, когда происходит обструкция мелких артериол и микрокапилляров окружающих кардиомиоцитов. Стоит отметить, что феномен *no-reflow*, вызванный по большей части фактором дистальной эмболии, может препятствовать доставке кардиопротекторных лекарственных препаратов и препаратов, необходимых для коррекции самого феномена *no-reflow* [21].

Длина тромбоза при выполнении диагностической КАГ является фактором, позволяющим определить степень вероятности последующего возникновения феномена *no-reflow* и дистальной эмболии тромботическими и атеротромботическими частицами поврежденной атеросклеротической бляшки (АСБ) и элементами тромба, индуцированной выполнением предварительно БАП перед стентированием [8, 22].

Во многих исследованиях прослеживается связь между развитием феномена *slow/no-reflow* и вероятностью дистальной эмболии компонентами поврежденной нестабильной АСБ. Р. Kariyanna и соавт. выдвигают гипотезу, которая предполагает, что БАП и непосредственно стентирование у больных с ОКСпСТ несут риски для возникновения эмболизации дистальных отделов и феномена *no-reflow* [23]. Другие авторы также имеют подобное мнение, что ЧКВ и любые манипуляции на ИСКА являются провоцирующими факторами риска развития эмболии микроциркуляторного коронарного русла [24, 25]. Это дает основания говорить о целесообразности сокращения времени и объема рентгенхирургического вмешательства не в ущерб качеству хирургии [26].

В разное время использовались различные интервенционные методы профилактики феномена *no-reflow* у пациентов с ОКСпСТ:

1. Изучалась эффективность стента MGuard (стент без лекарственного покрытия с дополнительной ультратонкой сеткой) при его имплантации пациентам с ОКСпСТ в проспективном, рандомизированном, мультицентровом исследовании MASTER. Авторы исследования делают вывод о его эффективности при использовании у пациентов с ОКСпСТ, но была зафиксирована высокая частота компротации боковых ветвей, что, вероятно, связано с дизайном стента [27]. В настоящее время не доказано убедительных преимуществ от данного метода лечения, поэтому от использования данного стента решено отказаться.

2. Еще одним прорывным методом профилактики дистальной эмболии и феномена *no-reflow* была попытка внедрения в рутинную практику мануальной тромбаспирации (МТА). В рандомизированном исследовании TOTAL, проводившемся на 10 732 пациентах с ОКСпСТ, обозначалась первичная конечная точка: кардиальная смерть, повторный инфаркт миокарда, кардиогенный шок или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV степени по NYHA в первые 180 дней от момента ЧКВ. Первичная конечная точка в группе с использованием МТА была достигнута у 347 (6,9%) из 5033 человек, в группе без МТА — у 351 (7,0%) из 5030 больных, без достоверных различий между группами. Что принципиально важно, в группе с МТА установлена достоверно большая частота возникновения инсультов спустя 180 сут: у 50 (1%) пациентов в группе с МТА против 25 (0,5%) больных без МТА,  $p=0,002$  [28]. В связи с этим рутинная МТА стала применяться реже в связи с тем, что не выявлено положительного влияния на 30-дневную смертность у пациентов с ОКСпСТ [14].

В настоящий момент в клинических рекомендациях европейского и американского кардиологического общества рутинное применение аспирации тромба считается нецелесообразным [29, 30].

3. Реологическая тромбаспирация (РТА) на практике была реализована и применялась системой AngioJet, с которой связывали определенные надежды в борьбе с дистальной эмболией и феноменом *no-reflow*. В исследовании Y. Huang и соавт. через 1 год наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (ССС) была значительно ниже у пациентов после РТА по сравнению с пациентами после стандартной ЧКВ (11,1% против 21,6%; ОР 0,483; 95% ДИ 0,270—0,863;  $p=0,014$ ). Смертность от всех причин составила 4,3 и 12,8% соответственно (ОР 3,127; 95% ДИ 1,251—7,818;  $p=0,015$ ). По уровню смертности и частоте возникновения инсульта не было значимых различий между группа-

ми пациентов ( $p<0,30$ ). Не выявлено значительного влияния РТА на развитие ХСН, повторную госпитализацию и реваскуляризацию целевой КА [31]. Тем не менее, как и в случае с МТА, при отсутствии прорывной клинической эффективности от использования РТА имеет место значительное удорожание ЧКВ, что также может отрицательно отразиться на эффективности медицинского вмешательства и системе здравоохранения и, как следствие, крайне редком использовании системы AngioJet.

4. Также изучен подход использования устройств-фильтров для снижения риска развития дистальной эмболии. Через 1 год наблюдения в исследовании K. Hibi и соавт. среди пациентов, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, частота ССС не имела статистически значимых различий (8,1 и 3,9% соответственно,  $p=0,32$ ) [32]. На данный момент устройства-фильтры не зарекомендовали себя как эффективный метод профилактики дистальной эмболии и феномена *slow/no-reflow* с медико-экономической и клинической точек зрения.

В настоящее время эффективно подтвержденных эндovasкулярных методов профилактики и лечения феномена *no-reflow* не найдено. Доказанным и эффективным методом лечения феномена невосстановленного коронарного кровотока является применение ингибиторов гликопротеинов Пб/IIIa рецепторов тромбоцитов. Исходя из действующих клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, ингибиторы гликопротеинов Пб/IIIa должны рассматриваться при наличии феномена *no/slow-reflow* или других тромботических осложнений [33].

Эффективным методом, сокращающим время и объем манипуляций и при этом достигающим цели успешной реваскуляризации, может быть прямое стентирование ИСКА. Считается, что прямое стентирование КА без преддилатации во время первичной реваскуляризации способствует уменьшению обструкции микроваскулярного русла вследствие дистальной эмболии. Рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие две стратегии реваскуляризации, немногочисленны [34—38]. Метаанализ этих исследований, включавший 754 пациента, показал более высокую частоту снижения сегмента ST (69% против 60%;  $p=0,05$ ) и более низкую частоту внутрибольничной сердечно-сосудистой смерти (0,3% против 2,1%;  $p=0,02$ ) в группе прямого стентирования, чем в группе БАП [39]. В связи с этим представляется правильным проводить дальнейшие рандомизированные исследования с более крупной выборкой пациентов для выявления влияния прямого стентирования на риск развития феномена *slow/no-reflow*.

Стратегия прямого стентирования изучалась различными авторами, и некоторые результаты отражают снижение риска развития прогнозируемых осложнений [40]. Другие авторы, например В. Kim и соавт., в проспективном рандомизированном исследовании не выявили значительного влияния на риск развития дистальной эмболии тактики прямого стентирования без предварительной дилатации [41]. В любом случае можно говорить о том, что феномен *no-reflow*, индуцированный микрососудистой дисфункцией, реже наблюдается у пациентов, перенесших БАП без стентирования [2]. Отдельные исследования показывали даже улучшение перфузии миокарда при выполнении прямого стентирования, что проявлялось в виде деэлевации сегмента ST и уменьшения вероятности развития феномена *no-reflow* [42]. В ретроспективном исследовании А. Kallaci и соавт. пациенты были разделены на группу прямо-



го стентирования ( $n=597$ ) и группу изолированной БАП ( $n=1709$ ), прослеживается связь БАП и феномена no-reflow. Как показывают результаты, у пациентов в группе прямого стентирования чаще кровотоки были восстановлены до уровня ТИМІ-3, кроме того, в исходе лечения они имели лучшую фракцию выброса левого желудочка по сравнению с пациентами с изолированной БАП [43].

Стратегию бужирования окклюзированной ИСКА предлагают авторы в исследовании 209 пациентов с ОКСт. Риск возникновения феноменов slow/no-reflow у пациентов с кровотоком ТИМІ 0 в ИСКА статистически значимо ниже ( $p=0,001$ ) в группе пациентов, которым для восстановления антеградного кровотока выполнено бужирование ИСКА, степень ХСН была также лучше у больных, которым выполнялось бужирование ИСКА ( $p=0,001$ ), при этом фракция выброса левого желудочка была сохранена в сравнении с группой пациентов, которым для восстановления антеградного кровотока применялась баллонная ангиопластика ( $p<0,001$ ) [44].

Необходимо изучать и отдаленные результаты лечения пациентов по другим клиническим аспектам. Рандомизированное исследование STRESSED доказало, что прямая имплантация стента с лекарственным покрытием не изменила частоту возникновения рестеноза у стабильных пациентов [45]. В исследовании J. Не и соавт. пациентам после интервенционного лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST через 1 нед от дебюта заболевания была выполнена магнитно-резонансная томография, которая показала, что пациентам при прямом стентировании в большинстве случаев имплантировались стенты большего диаметра и меньшей длины и в конечном итоге

не выявлено каких-либо дополнительных преимуществ прямого стентирования [46].

Важно отметить, что влияние прямого стентирования на показатели выживаемости в среднеотдаленном и отдаленном периодах после инфаркта миокарда требует дальнейшего изучения [47]. По результатам анализа наблюдения Р. Скараго и соавт. продемонстрировано, что через 15 лет в группе прямого стентирования смертность от всех причин была ниже по сравнению с группой с предварительной дилатацией ИСКА (35,0 и 45,3% соответственно,  $p=0,010$ ) [48].

## Заключение

Таким образом, представленный обзор литературы демонстрирует, что влияние фактора дистальной эмболии на патогенез феномена no/slow-reflow является не до конца изученным процессом в интервенционной кардиологии. Существует гипотеза, что прямое стентирование ИСКА способно снизить частоту возникновения микроваскулярной обструкции. Эти данные открывают перспективу для проведения углубленного анализа, выявления или отсутствия преимуществ в протективном действии от дистальной эмболии прямого стентирования с оценкой степени антеградного кровотока по шкале ТИМІ после имплантации стента, наличия феномена no/slow-reflow, функционального состояния сердечной мышцы и качества жизни пациента.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алекаян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство. Т. 2. М.: Литтерра; 2017;399-426. Alekyan BG. Endovascular surgery. National leadership. T. 2. M.: Litterra. 2017;399-426. (In Russ.).
2. Сазанов Г.В., Белоконов О.С. Влияние преддилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):284-288. Sazanov GV, Belokon' OS. The effect of predilation on the incidence of the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Kazan medical journal*. 2020;101(2):284-288. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-284>
3. Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2018;258(5):17-23.
4. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, Meucci MC, Gurgoglione F, Russo M, Crea F, Niccoli G. «No-reflow»: update su diagnosi, fisiopatologia e strategie terapeutiche [No-reflow: update on diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies]. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2020;21(6 suppl 1):4S-14S. (In Italian). <https://doi.org/10.17143/3373.33487>
5. Zhou H, He XY, Zhuang SW, Wang J, Lai Y, Qi WG, Yao YA, Liu XB. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(2):96-102. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.02.003>
6. Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99-105. Zhuravlev AS, Azarov AV, Semitko SP, Ioseliani DG. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. Pathogenesis and Predictors of no-Reflow. *Kardiologiia*. 2021;61(2):99-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1175>
7. Yaméogo NV, Guenancia C, Porot G, Stamboul K, Richard C, Gudjoncic A, Hamblin J, Buffet P, Lorgis L, Cottin Y. Predictors of angiographically visible distal embolization in STEMI. *Herz*. 2020;45(3):288-292. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4723-1>
8. Ганюков В.И., Азаров А.В., Бессонов И.С., Майсков В.В., Тарасов Р.С., Фролов А.А. Синдром невосстановленного коронарного кровотока. Красноярск: Версона; 2023. 23-50. ISBN 978-5-906477-45-3. Ganyukov V.I., Azarov A.V., Bessonov I.S., Majsikov V.V., Tarasov R.S., Frolov A.A. Syndrome of unrestored coronary blood flow. Krasnoyarsk: Versona; 2023. 23-50. ISBN 978-5-906477-45-3. (In Russ.).
9. Исхаков М.М., Тагиров Д.Р., Газизов Н.В., Нугайбекова Л.А., Сайфутдинов Р.Г. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(3):391-396. Iskhakov MM, Tagirova DR, Gazizov NV, Nugaibekova LA, Sayfutdinov RG. «No-reflow» phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazan medical journal*. 2015;96(3):391-396. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-391>
10. Li Y, Palmer A, Lupu L, Huber-Lang M. Inflammatory response to the ischaemia-reperfusion insult in the liver after major tissue trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022;48(6):4431-4444. <https://doi.org/10.1007/s00068-022-02026-6>
11. Wang J, Toan S, Zhou H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury. *Angiogenesis*. 2020;23(3):299-314. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09720-2>

12. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, Li CY, Li CJ. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;46(4):1650-1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>
13. Yalcin Y, Biyik I, Akturk E, Hancer VS, Yalcin B, Tosu AR, Birant A, Er-turk M. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (glu298asp) and coronary no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine*. 2019;73:529-535. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5253>
14. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, Bulluck H, Hausenloy DJ, Berry C, Stiermaier T, Camici PG, Eitel I. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation Research*. 2019;125:245-258. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344>
15. Claeys MJ, Bosmans J, De Ceuninck M, Beunis A, Vergauwen W, Vorlat A, Vrints CJ. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2004;94:9-13. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.021>
16. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Tamai J, Ito H, Kitabatake A, Sato T, Kamada T. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1986;250(3 Pt 2):H509-518. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.3.H509>
17. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RM, Berry C, Riksen NP, Escaned J, van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):787-805. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>
18. Sezer M, van Royen N, Umman B, Bugra Z, Bulluck H, Hausenloy DJ, Umman S. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009949. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009949>
19. Limbruno U, De Carlo M, Pistoletti S, Micheli A, Petronio AS, Camacci T, Fontanini G, Balbarini A, Mariani M, De Caterina R. Distal embolization during primary angioplasty: Histopathologic features and predictability. *American Heart Journal*. 2005;150(1):102-108. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.01.016>
20. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Research in Cardiology*. 2006;101(5):359-372. <https://doi.org/10.1007/s00395-006-0615-2>
21. Nair Rajesh G, Jayaprasad N, Madhavan S, Sudha Kumary V, Jayaprakash K, Raihanathul Misiriya KJ, Jayaprakash VL, George R. Predictors and prognosis of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2018;32(1):30-33. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1509577>
22. Kumar R, Khan KA, Shah JA, Ammar A, Kumar D, Khowaja S, Sial JA, Kazmi S, Murtaza M, Karim M. Quantification Of Thrombus Burden As An Independent Predictor Of Intra-Procedural No-Reflow In Patients With St-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Revascularization. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2022;34(2):288-294. <https://doi.org/10.55519/JAMC-02-9698>
23. Kariyanna PT, Ramalanjaona B, Al-Sadawi M, Jayarangaiah A, Hegde S, McFarlane IM. Coronary embolism and myocardial infarction: A Scoping Study. *American Journal of Medical Case Reports*. 2020;8(2):31-43. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-8-2-1>
24. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003;107(16):2115-2119. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065221.06430.ED>
25. Neumann F-J, Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardial infarction: convenient, but not improving outcomes. *European Heart Journal*. 2018;39(26):2480-2483. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy353>
26. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhandi R, Panchoy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik V; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1389-1398. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415098>
27. Stone GW, Abizaid A, Silber S, Dizon JM, Merkely B, Costa RA, Kornowski R, Abizaid A, Wojdyła R, Maehara A, Dressler O, Brener SJ, Bar E, Dudek D. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1975-1984. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.004>
28. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhandi R, Panchoy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik V; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1389-1398. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415098>
29. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
30. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Ting HH, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Brindis RG, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Diercks DB, Fang JC, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1235-1250. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.005>
31. Huang YX, Cao Y, Chen Y, Qiu YG, Zheng JY, Liu YM, He JC, Zhao L, Li TC. AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with thrombolysis in myocardial infarction thrombus grade 5: an observational study. *Scientific Reports*. 2022;12(1):5462. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09507-z>
32. Hibi K, Kozuma K, Maejima N, Sonoda S, Endo T, Tanaka H, Kyono H, Koshida R, Ishihara T, Awata M, Kume T, Tanabe K, Morino Y, Tsukahara K, Ikari Y, Fujii K, Yamasaki M, Yamanaka T, Sumiyoshi T, Yoshino H, Kimura K, Isshiki T; VAMPIRE 3 Investigators. Long-Term Clinical Outcomes After Filter Protection During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Attenuated Plaque-1-Year Follow up of the VAMPIRE 3 (Vacuum Aspiration Thrombus Removal 3) Trial. *Circulation Journal*. 2020;85(1):44-49. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0449>
33. Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):918-927. Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):918-927. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927>
34. Loubeyre C, Morice MC, Lefèvre T, Piéchaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(1):15-21. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01701-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01701-6)
35. Sabatier R, Hamon M, Zhao QM, Burzotta F, Lecluse E, Valette B, Grollier G. Could direct stenting reduce no-reflow in acute coronary syndromes? A randomized pilot study. *American Heart Journal*. 2002;143(6):1027-1032. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.122509>
36. Ballarino MA, Moreyra E Jr, Damonte A, Sampaolesi A, Woodfield S, Pacheco G, Caballero G, Picabea E, Baccaro J, Tapia L, Lascano ER. Multicenter randomized comparison of direct vs. conventional stenting:

- the DIRECTO trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2003;58(4):434-440.
37. Gasior M, Gierlotka M, Lekston A, Wilczek K, Zebik T, Hawranek M, Wojnar R, Szkodziniski J, Piegza J, Dyrbus K, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Comparison of outcomes of direct stenting versus stenting after balloon predilation in patients with acute myocardial infarction (DIRAMI). *American Journal of Cardiology*. 2007;100(5):798-805. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.026>
  38. Ozdemir R, Sezgin AT, Barutcu I, Topal E, Gullu H, Acikgoz N. Comparison of direct stenting versus conventional stent implantation on blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2006;57(4):453-458. <https://doi.org/10.1177/0003319706290620>
  39. Alak A, Lugomirski P, Aleksova N, Jolly SS. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Conventional Stenting Versus Direct Stenting in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of Invasive Cardiology*. 2015;27(9):405-409.
  40. Saad M, Stiermaier T, Fuernau G, Pöss J, de Waha-Thiele S, Desch S, Thiele H, Eitel I. Impact of direct stenting on myocardial injury assessed by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2019;283:88-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.141>
  41. Kim BG, Cho SW, Seo J, Kim GS, Jin MN, Lee HY, Byun YS, Kim BO. Effect of direct stenting on microvascular dysfunction during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized pilot study. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(9):3000605221127888. <https://doi.org/10.1177/03000605221127888>
  42. Möckel M, Vollert J, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Kornowski R, Dudek D, Farkouh ME, Parise H, Mehran R, Stone GW, Horizons-AMI Trial Investigators. Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2011;108(12):1697-1703. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.07.040>
  43. Kalayci A, Oduncu V, Karabay CY, Erkol A, Tanalp AC, Tanboga IH, Candan O, Gecmen C, Izgi IA, Kirma C. Outcomes of direct stenting in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Herz*. 2018;43(5):447-454.
  44. Сазанов Г.В., Шугушев З.Х., Белоконь О.С., Ермаков С.В., Хрипунова А.А. Бужирование инфаркт-связанной коронарной артерии как метод снижения частоты встречаемости феномена no-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):54-61. Sazanov GV, Shugushev ZK, Belokon OS, Ermakov SV, Khripunova AA. Dilation of the infarct-related coronary artery to reduce the incidence of the no-reflow phenomenon in STEMI patients. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):54-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-54-61>
  45. Remkes WS, Somi S, Roolvink V, Rasoul S, Ottervanger JP, Gosselink AT, Hoorntje JC, Dambrink JH, de Boer MJ, Suryapranata H, van 't Hof AW, Acute Myocardial Infarction Study Group. Direct drug-eluting stenting to reduce stent restenosis: a randomized comparison of direct stent implantation to conventional stenting with pre-dilation or provisional stenting in elective PCI patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(7):751-758. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.012>
  46. He J, Kong LC, Zeng JT, Shi BZ, An DA, Chen BH, Ding S, Li Z, Yang F, Yang YN, Yan FH, Xiu JC, Wang HW, Xu JR, Ge H, Pu J. Comparison of direct stenting with conventional strategy on myocardial impairments in ST-segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;36(6):1167-1175. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01812-w>
  47. Azzalini L, Millán X, Ly HQ, L'Allier PL, Jolicoeur EM. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiology*. 2015;28(2):119-131. <https://doi.org/10.1111/joic.12190>
  48. Scarparo P, Improta R, Wilschut J, Kardys I, Den Dekker WK, Daemen J, Zijlstra F, Van Mieghem NM, Diletti R. Very Long-Term Clinical Outcomes After Direct Stenting in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2022;41:144-150. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2022.01.014>

Поступила 26.07.2023

Received 26.07.2023

Принята к публикации 28.08.2023

Accepted 28.08.2023

## Липопротеид(а) и триглицерид-богатые липопротеиды — ассоциация с повторным нефатальным инфарктом миокарда у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца

© О.И. АФАНАСЬЕВА<sup>1</sup>, Т.И. АРЕФЬЕВА<sup>1,2</sup>, А.В. ТЮРИНА<sup>1</sup>, А.Ю. ФИЛАТОВА<sup>1</sup>, О.А. РАЗОВА<sup>1</sup>, Е.А. КЛЕСАРЕВА<sup>1</sup>, Н.В. РАДЮХИНА<sup>1</sup>, Н.Ю. РУЛЕВА<sup>1</sup>, М.В. ЕЖОВ<sup>1</sup>, С.Н. ПОКРОВСКИЙ<sup>1</sup>

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

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

### Резюме

Повышенная концентрация в крови липопротеида(а) ассоциирована с ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) и увеличенным риском развития острых сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда. Активация нейтрофильных гранулоцитов, приводящая к гибели клеток (нетозу), сопровождается продукцией широкого спектра медиаторов воспаления и тромбообразования и является одной из причин дестабилизации атеросклеротической бляшки. В настоящем исследовании мы показали, что липопротеид(а), но не триглицерид-богатые липопротеиды, стимулирует нетоз в первичной культуре нейтрофилов, выделенных из крови доноров. Выявлена корреляция между содержанием липопротеида(а) и нейтрофильной эластазы в гомогенатах атеросклеротических бляшках коронарных артерий человека. У пациентов с ранней манифестацией ИБС и повышенным уровнем липопротеида(а) (>30 мг/дл) содержание циркулирующих нейтрофилов коррелировало с уровнем ремнантного холестерина, входящего в состав триглицерид-богатых липопротеидов. Гиперлипопротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип белка апо(а) независимо повышали риск повторного инфаркта миокарда, а при сочетании с повышенной концентрацией ремнантного холестерина риск повторного инфаркта был максимальным. Полученные данные дают основание предполагать, что триглицерид-богатые липопротеиды на фоне гиперлипопротеидемии(а) и низкомолекулярного фенотипа апо(а) способствуют обострению воспалительного процесса в сосудистой стенке, стимулируя привлечение и активацию лейкоцитов.

**Ключевые слова:** липопротеид(а), триглицерид-богатые липопротеиды, нейтрофильные гранулоциты, атеросклероз, инфаркт миокарда.

### Информация об авторах:

Афанасьева О.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8909-8662>

Арефьева Т.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9500-1940>

Тюрина А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3505-2487>

Филатова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Разова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1132-2529>

Клесарева Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0682-8699>

Радюхина Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2473-061X>

Рулева Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9005-7718>

Ежов М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

Покровский С.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5105-0313>

**Автор, ответственный за переписку:** Разова О.А. — e-mail: razova1@yandex.ru

### Как цитировать:

Афанасьева О.И., Арефьева Т.И., Тюрина А.В., Филатова А.Ю., Разова О.А., Клесарева Е.А., Радюхина Н.В., Рулева Н.Ю., Ежов М.В., Покровский С.Н. Липопротеид(а) и триглицерид-богатые липопротеиды — ассоциация с повторным нефатальным инфарктом миокарда у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):29–37. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901129>

## Lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins — association with recurrent nonfatal myocardial infarction in patients with early manifestation of coronary artery disease

© O.I. AFANASIEVA<sup>1</sup>, T.I. AREFIEVA<sup>1,2</sup>, A.V. TYURINA<sup>1</sup>, A.YU. FILATOVA<sup>1</sup>, O.A. RAZOVA<sup>1</sup>, E.A. KLESAREVA<sup>1</sup>, N.V. RADYUKHINA<sup>1</sup>, N.YU. RULEVA<sup>1</sup>, M.V. EZHOV<sup>1</sup>, S.N. POKROVSKY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

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



**Abstract**

Elevated serum lipoprotein(a) is associated with early manifestation of coronary artery disease and higher risk of acute cardiovascular events including myocardial infarction. Neutrophil granulocyte activation leading to cell death is accompanied by release of various inflammatory and thrombotic mediators. These substances cause atherosclerotic plaque destabilization. In this study, we have shown that netosis in primary culture of neutrophils is stimulated by lipoprotein(a) rather than triglyceride-rich lipoproteins. We found a correlation between lipoprotein(a) and neutrophil elastase content in homogenates of human coronary artery atherosclerotic plaques. In patients with early manifestation of coronary artery disease and lipoprotein(a) >30 mg/dL, the content of circulating neutrophils correlated with remnant cholesterol as a component of triglyceride-rich lipoproteins. Hyperlipoproteinemia(a) and low-molecular-weight apolipoprotein(a) phenotype independently increased the risk of recurrent myocardial infarction. This risk was maximal in case of additional elevation of remnant cholesterol. These data suggest that triglyceride-rich lipoproteins accompanied by hyperlipoproteinemia(a) and low-molecular-weight apo(a) phenotype contribute to aggravation of inflammatory process in the vascular wall via stimulation of leukocyte recruitment.

**Keywords:** lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins, neutrophil granulocytes, atherosclerosis, myocardial infarction.

**Information about the authors:**

Afanasieva O.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8909-8662>

Arefieva T.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9500-1940>

Tyurina A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3505-2487>

Filatova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Razova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1132-2529>

Klesareva E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0682-8699>

Radyukhina N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2473-061X>

Ruleva N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9005-7718>

Ezhov M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

Pokrovsky S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5105-0313>

**Corresponding author:** Razova O.A. — e-mail: [razova1@yandex.ru](mailto:razova1@yandex.ru)

**To cite this article:**

Afanasieva OI, Arefieva TI, Tyurina AV, Filatova AY, Razova OA, Klesareva EA, Radyukhina NV, Ruleva NY, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins — association with recurrent nonfatal myocardial infarction in patients with early manifestation of coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901129>

**Введение**

Липопротеид(а) [Лп(а)] является генетически детерминированным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и в повышенных концентрациях ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) у лиц, уже находящихся на оптимальной гиполипидемической терапии [1]. Помимо традиционных факторов риска, Лп(а) и богатые триглицеридами липопротеиды как возможные активаторы локального воспаления в сосудистой стенке могут играть ключевую роль в прогрессии АССЗ, причем независимо от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [2, 3].

Локус гена *LPA* объясняет до 90% вариации концентрации Лп(а), преимущественно за счет количества повторов участка, кодирующего одну из крингловых структур молекулы апо(а). Этот крингл характеризуется высокой степенью гомологии первичной структуры с IV кринглом молекулы плазминогена. Обратная взаимосвязь между размером апобелка(а) и концентрацией Лп(а) не является абсолютной и модифицируется различными полиморфизмами, что в свою очередь приводит к широкой вариативности концентрации Лп(а) даже при наличии одинаковой изоформы [4]. Несмотря на то что вклад изоформ апо(а) в высокую атеротромбогенность Лп(а) обсуждается давно, этот вопрос остается открытым. Выявленная недавно связь провоспалительных и проатерогенных свойств окисленных фосфолипидов с аллель-специфическими уровнями Лп(а) у здоро-

вых взрослых и детей [5] позволяет предположить, что наличие у человека низкомолекулярного (НМ) фенотипа апо(а) может оказаться дополнительным к повышенной концентрации Лп(а) фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, НМ-фенотип апо(а) ассоциируется с тяжелым коронарным атеросклерозом и инфарктом миокарда у пациентов с концентрацией Лп(а) >50 мг/дл, особенно в возрасте до 50 лет [6].

Полученные в последние годы результаты позволяют предполагать, что Лп(а) может являться активатором клеток неспецифического иммунитета [7], в частности нейтрофильных гранулоцитов (нейтрофилов). Как показали экспериментальные и клинические исследования [8, 9], активация нейтрофилов, сопровождающаяся синтезом широкого спектра медиаторов воспаления и тромбообразования, может играть первостепенную роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек, прогрессировании АССЗ и развитии тромботических осложнений [10]. В настоящее время больше внимания уделяется изучению нетоза, представляющего собой способ гибели нейтрофилов с образованием внеклеточных сетей из хроматина с включением белков ядра, цитоплазмы и гранул [11]. Образующиеся нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) обладают токсическими, провоспалительными и протромбогенными свойствами.

Цель исследования — оценить *in vitro* пронетотическую активность Лп(а), а также изучить взаимосвязь между уровнем Лп(а) и количеством нейтрофилов в крови у больных с ранним дебютом ишемической болезни сердца (ИБС)

и повторными эпизодами нефатального инфаркта миокарда (ИМ).

## Материал и методы

Данное исследование состояло из экспериментальной и клинической частей. В работе была использована ранее собранная коллекция фрагментов интимы коронарных артерий человека, включающих липофиброзные поражения, удаленных в ходе операций эндартерэктомии у пациентов с ИБС (отдел сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России) [12]. Фрагменты замороженных образцов атеросклеротических бляшек массой около 10 мг гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (рН=7,4), содержащем смесь ингибиторов протеиназ P2714 («Sigma», США), с помощью гомогенизатора MT-30K («Mihlilab», Китай). Гомогенаты центрифугировали 20 мин при 13 400 g и 4 °С. Супернатант замораживали и хранили при –45 °С. Содержание эластазы в гомогенатах определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора ELISA Kit for Elastase 2, Neutrophil («Cloud-Clone Corp», Китай). Содержание Лп(а) в гомогенатах, а также в образцах плазмы и сыворотки крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [13]. Общий белок определяли по методу Бредфорда, калибровку строили по препарату раствора альбумина (Протеин-Ново, «Вектор-Бест», Россия). Концентрацию Лп(а) и эластазы в бляшках пересчитывали на 1 мг общего белка.

В культуре нейтрофильных гранулоцитов, выделенных из крови здоровых доноров, была изучена способность Лп(а) активировать клетки. Для получения нейтрофильных гранулоцитов образцы крови доноров в цитратном антикоагулянте наслаивали на двойной градиент плотности стерильных растворов фикола-верографина («ПанЭко», Россия) в соответствии с протоколом<sup>1</sup>. Клетки ресуспендировали в среде X-vivo («Lonza», США) с добавлением 1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-глутамин, по 50 Ед/мл пенициллина и стрептомицина, смеси неэссенциальных аминокислот («Thermo Fisher Scientific», США) и 1% аутологичной сыворотки и высаживали в планшеты, предварительно покрытые полилизин («Sigma-Aldrich», Германия).

В культуру клеток вносили препараты Лп(а) до конечной концентрации 100 мкг/мл; триглицерид-богатые липопротеиды (ТБЛ) (3,3 мкмоль/мл ХС), в контрольные образцы (позитивный контроль) вносили 50 нмоль/л форболмиристатацетата («Sigma-Aldrich», Германия). Формирование НВЛ наблюдали в течение 3 ч при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Клетки фиксировали формалином при комнатной температуре и окрашивали ДНК-красителем DAPI («Thermo Fisher Scientific», США). Образцы анализировали с помощью флуоресцентной микроскопии (LEICA CTR5000, Nikon TI-2).

В клиническую часть исследования — продольное исследование с ретроспективным сбором данных — были

включены 90 пациентов в возрасте 60±9 лет с ранним дебютом ИБС через ИМ (у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет). Для всех пациентов был собран анамнез, выполнен клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, проведены измерения липидного профиля и концентрации Лп(а), определен фенотип апобелка(а). Сведения о ССО, включающих нефатальный ИМ, за период наблюдения после манифестации ИБС были получены из анализа медицинской документации. Из исследования были исключены пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, влияющими на прогноз: хронической почечной/печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С), психическими отклонениями, злоупотреблением алкоголем, а также с отказом от участия в исследовании. Кроме того, из исследования были исключены пациенты, находившиеся в период наблюдения на терапии, влияющей на концентрацию Лп(а) (ингибиторы PCSK9, аферез липопротеидов), и пациенты с уровнем Лп(а), не позволяющим провести фенотипирование апобелка(а) (<4 мг/дл).

Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова), протокол №251 от 25.11.19. Ретроспективно из медицинской документации при первичной госпитализации на момент дебюта ИБС для всех 90 пациентов собраны показатели липидного спектра. Концентрация Лп(а), результаты анализа крови с лейкоцитарной формулой были доступны только для 45 пациентов.

Клинический анализ крови проводился на приборе Cell-Dyn 3700 («Abbott», США) в отделении клинической лабораторной диагностики НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова. Концентрацию показателей липидного спектра (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови измеряли ферментативным колориметрическим методом с использованием реактивов Биокон на приборе Multiskan Go («Thermo Fisher Scientific», США), ХС неЛВП рассчитывали по формуле: ХС неЛВП = ОХС – ХС ЛВП, ммоль/л. Уровень ХС ЛНП (ммоль/л) рассчитывали по формуле Мартина—Хопкинса [14]. Ремнантный холестерин, отражающий содержание ТБЛ, рассчитывали по формуле РемнантХС = ОХС – ХС ЛНП – ХС ЛВП. Уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП<sub>корр</sub>), учитывающего ХС, входящий в состав частицы Лп(а), рассчитывали согласно формуле: ХС ЛНП<sub>корр</sub> = ХС ЛНП – 0,3 · Лп(а)/38,7, ммоль/л, где концентрация Лп(а) в мг/дл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 15.8 (Остенде, Бельгия). Применялись стандартные методы статистического анализа: тест Колмогорова—Смирнова, Краскела—Уоллиса, критерий Манна—Уитни, критерий  $\chi^2$ , корреляционный анализ по Спирмену и Пирсону. Для оценки взаимосвязей исследуемых показателей с ССО использовали многофакторный логистический регрессионный анализ, анализ выживаемости с применением кривых Каплана—Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

<sup>1</sup>Долгушин И.И., Рыжкова А.И., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С. Способ выделения нейтрофильных гранулоцитов из периферической крови. Патент на изобретение. Номер патента 2 431 836. Дата государственной регистрации 18.02.10.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных в момент включения в исследование (follow up) и при манифестации ИБС  
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients at inclusion and manifestation of coronary artery disease

Показатель	Лп(а), мг/дл			
	манифестация ИБС		follow up	
	<30 (n=20)	≥30 (n=70)	<30 (n=20)	≥30 (n=70)
Мужской пол, n (%)	18 (90)	56 (80)	18 (90)	56 (80)
Возраст	44,7±7,3	46,7±7,0	60,1±9,0	59,5±5,3
Артериальная гипертензия	12 (60)	32 (46)	18 (90)	60 (86)
Сахарный диабет 2-го типа	4 (20)	13 (19)	8 (40)	21 (30)
Курение	7 (35)	28 (40)	5 (25)	18 (26)
Статины	0	0	18 (90)	67 (96)
ОХС, ммоль/л	5,37 [4,46—6,17]*	5,97 [5,15—7,33]	3,77 [3,45—4,81]	4,04 [3,29—4,66]
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,86—1,65]	1,37 [1,05—1,96]	1,12 [0,86—1,90]	1,39 [1,07—1,82]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,14 [0,99—1,37]	1,07 [0,95—1,29]	1,15 [0,98—1,37]	1,07 [0,95—1,29]
ХС неЛВП, ммоль/л	4,19 [3,27—5,02]*	4,82 [3,92—6,15]	2,76 [2,31—3,33]	2,91 [2,34—3,54]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,59 [2,87—4,31]	4,10 [3,27—5,31]	2,05 [1,82—2,83]	2,29 [1,79—2,80]
ХС ЛНП <sub>корр</sub> , ммоль/л	3,45 [2,71—4,10]	3,27 [2,35—4,37]	1,94 [1,72—2,73]*	1,46 [1,01—1,90]
Ремнантный ХС, ммоль/л	0,56 [0,44—0,72]	0,66 [0,53—0,83]	0,5 [0,41—0,73]	0,58 [0,49—0,70]

Примечание. ХС ЛНП<sub>корр</sub> — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню липопротеид(а). Данные представлены как n (%), среднее ± стандартное отклонение или медиана [интерквартильный разброс]; \* — p<0,05.

Note. LDL — cholesterol corr — is low-density lipoprotein cholesterol, corrected by the level of lipoprotein(a). The data are presented as n (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]; \* — p<0.05.

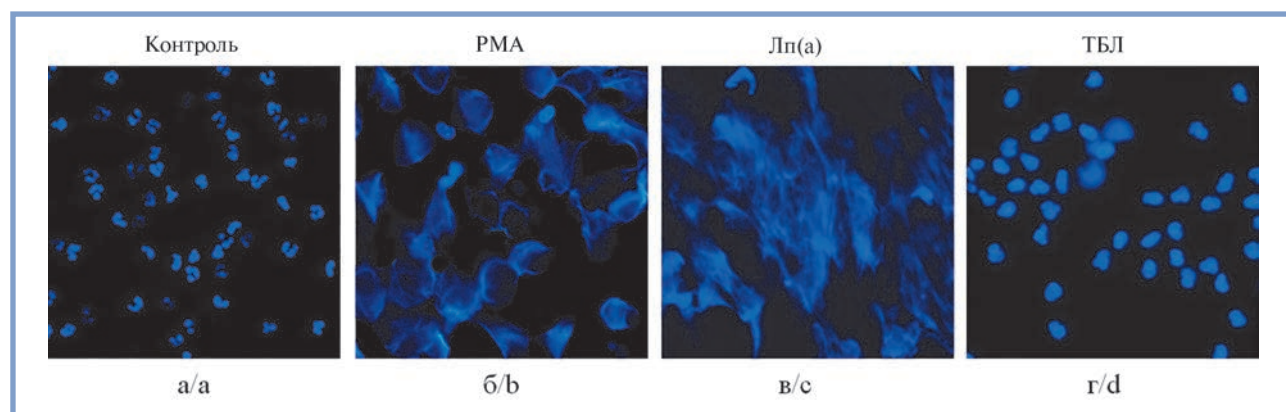


Рис. 1. Активация нейтрофильных гранулоцитов в культуре в отсутствие стимуляторов (а) в контроле, присутствии (б) 50 нМ фораболмиристатацетата (РМА), (в) Лп(а) 100 мкг/мл и (г) ТБЛ 3,3 мкмоль/мл по ХС.

Ув. 400, краситель DAPI. Приведены данные одного из трех экспериментов.

Fig. 1. Activation of neutrophil granulocytes under the absence of stimulants (a), 50 nM phorbol myristate acetate (b), Lp(a) 100 µg/ml (c) and triglyceride-rich lipoproteins 3.3 µmol/ml (d).

Magnification 400, DAPI dye. Data from one of the three experiments are presented.

## Результаты

В гомогенатах атеросклеротических бляшек содержание апо(а) составляло 0,04 [0,02—0,06] мг/мг белка, а эластазы нейтрофилов — 20,7 [4,4—38,3] нг/мг белка (данные представлены как медиана и интерквартильный размах). Была обнаружена положительная связь между концентрацией Лп(а) и содержанием нейтрофильной эластазы (r=0,54, p=0,0005). В первичной культуре нейтрофилов, выделенных из крови здоровых доноров, в отсутствие стимуляторов морфология клеток не менялась. В присутствии фораболмиристатацетата >90% клеток в течение 3 ч образовывали НВЛ. При добавлении Лп(а) в конечной концентрации 100 мкг/мл также наблюдали формирование НВЛ — в нетоз

вступало 65% [50—70%] клеток (данные представлены как медиана и минимум-максимум). При добавлении фракции ТБЛ обнаруживались только единичные нетозы (рис. 1).

Включенные в клиническую часть исследования пациенты перенесли первый ИМ в возрасте 45±6 лет для мужчин и 51±6 лет для женщин. Все больные были разделены на две группы в зависимости от исходной концентрации Лп(а): более (n=70) или менее (n=20) 30 мг/дл.

Группы не отличались по клинико-лабораторным показателям в момент как включения в исследование, так и манифестации ИБС (табл. 1).

В общей когорте пациентов не выявлено значимых взаимосвязей между концентрацией Лп(а) и содержанием нейтрофильных гранулоцитов крови как на момент



Таблица 2. Выживаемость без инфаркта миокарда в зависимости от уровня Лп(а) или фенотипа апо(а)

Table 2. Myocardial infarction-free survival depending on Lp(a) level or apo(a) phenotype

Время наблюдения	Лп(а) мг/дл		Δ (95% ДИ)	Фенотип апо(а)		Δ (95% ДИ)
	<30	≥30		ВМ	НМ	
3 года	36,0±0,0	32,6±1,0	3,3 (1,4; 5,4)**	34,9±0,6	30,4±1,9	4,5 (0,6; 8,5)*
5 лет	57,9±1,4	52,5±2,0	5,4 (10,8; 0,1)*	56,3±1,6	47,6±3,6	8,7 (0,9; 16,5)*
10 лет	111,1±5,9	98,4±4,8	12,7 (-2,3; 27,7)#	107,4±4,7	84,5±8,2	22,9 (4,4; 41,4)*
20 лет	205,4±22,3	161,4±12,1	44,0 (-5,7; 93,7)#	176,5±10,4	127,7±16,3	48,7 (10,8; 86,7)*

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего, в скобках указан доверительный интервал (ДИ). # —  $p < 0,1$ ; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ .

Note. The data is presented as an mean ± standard error of the mean, confidence interval (CI) is given in brackets. # —  $p < 0,1$ ; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ .

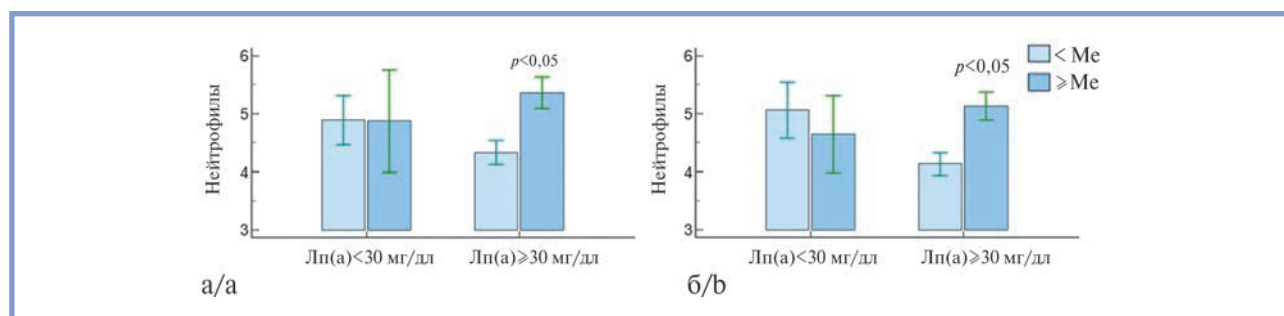


Рис. 2. Содержание нейтрофилов в крови (млн/мл) при (а) манифестации ИБС и (б) включении в исследование в подгруппах пациентов в зависимости от концентрации Лп(а) и уровня ремнантного ХС больше или меньше медианы.

При манифестации медиана (Me) ремнантного ХС составила 0,63 ммоль/л, при включении в исследование — 0,56 ммоль/л.

Fig. 2. Blood neutrophil count (million/ml) at manifestation of CAD (a) and inclusion (b) in subgroups depending on concentration of Lp(a) and remnant cholesterol more or less than the median. Median (Me) of remnant cholesterol was 0.63 mmol/l at manifestation and 0.56 mmol/l at inclusion in the study.

включения в исследование, так и при манифестации ИБС ( $r=0,017$ ,  $p=0,9$  и  $r=0,024$ ,  $p=0,8$ ). Также не отмечено корреляционных взаимосвязей между содержанием нейтрофильных гранулоцитов и другими показателями липидного профиля, за исключением ремнантного ХС, отражающего содержание ТБЛ, как при наблюдении, так и при манифестации ИБС ( $r=0,23$ ;  $p=0,03$  и  $r=0,40$ ;  $p=0,006$ ). При этом данная зависимость была характерна только для пациентов, имевших концентрацию Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл ( $r=0,30$ ;  $p=0,01$  и  $r=0,47$ ;  $p=0,004$ ). Как в момент манифестации ИБС, так и при включении в исследование содержание нейтрофилов в крови значительно различалось в зависимости от содержания ТБЛ только у пациентов с Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл (рис. 2).

С момента манифестации ИБС до включения в исследование, несмотря на проводимое лечение, у 29 пациентов развился повторный нефатальный ИМ.

Концентрация Лп(а) (89 [43; 160] мг/дл против 67 [27; 101] мг/дл,  $p=0,07$ ), но неремнантного ХС (0,58 [0,45; 0,70] ммоль/л против 0,57 [0,44; 0,70] ммоль/л,  $p=0,98$ ), была достоверно выше у пациентов, перенесших повторный ИМ. При анализе кривых выживаемости Каплана—Мейера повторный ИМ наступал раньше у больных с повышенной концентрацией Лп(а) или НМ фенотипом апо(а) (табл. 2).

Анализ выживаемости пропорциональных рисков Кокса, основанный на клинических данных, собранных ретроспективно, показал, что при увеличении концентрации Лп(а) на 1 мг/дл риск повторного нефатального ИМ увеличивался на 0,5% (отношение рисков (ОР) 1,005; 95% ДИ 1,001—1,010;  $p=0,02$ ) с поправкой на пол и возраст мани-

фестации ИБС. При введении в ту же модель концентрации ремнантного ХС риск возрастал уже на 0,6% при увеличении концентрации Лп(а) на 1 мг/дл (ОР 1,006; 95% ДИ 1,002—1,011;  $p=0,008$ ). Однако разделение по уровню Лп(а) с границей отсечения 30 мг/дл демонстрировало только тенденцию к увеличению ассоциированного с ним риска (рис. 3, а). Наличие у пациента НМ фенотипа апобелка(а) приводило к увеличению риска повторного ИМ в 2,6 раза (ОР 2,6 (1,1—5,8);  $p=0,02$ ) (рис. 3, б). И концентрация Лп(а), и фенотип апо(а) являлись независимыми факторами риска повторного ИМ, что было продемонстрировано при одновременном введении в модель и концентрации Лп(а) (ОР 1,01 (1,00—1,01);  $p=0,04$ ), и фенотипа апо(а) (ОР 2,28 (1,00—5,20);  $p=0,05$ ).

Содержание нейтрофилов у пациентов с эпизодом повторного нефатального ИМ было достоверно выше при первичной госпитализации в момент манифестации ИБС (5,2 [4,1; 6,8] млн/мл против 3,9 [3,0; 5,1] млн/мл,  $p=0,03$ ), но не отличалось в стабильном состоянии в момент включения в исследование (4,8 [4,0; 5,6] млн/мл против 4,5 [3,8; 5,5] млн/мл,  $p=0,7$ ). Сочетание у пациентов повышенной концентрации ремнантного ХС на фоне гиперЛп(а) или НМ фенотипа апобелка(а) значительно увеличивало риск развития повторного нефатального ИМ (рис. 4). Риск развития повторного нефатального ИМ у пациентов с НМ фенотипом апобелка(а) и концентрацией ремнантного ХС  $\geq 0,63$  ммоль/л увеличивался трехкратно по сравнению с большими с ВМ фенотипом апобелка(а) и концентрацией ремнантного ХС  $< 0,63$  ммоль/л (2,8 (95% ДИ 1,0—8,1);  $p=0,05$ ).



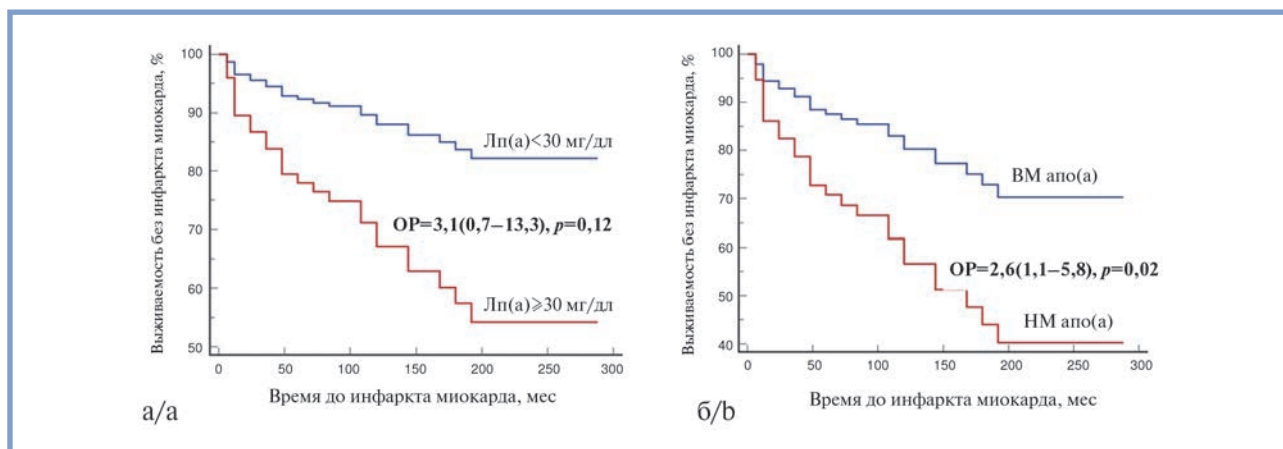


Рис. 3. Кривые выживаемости без повторного инфаркта миокарда с поправкой на пол и возраст манифестации в зависимости от повышенной концентрации Лп(а) (а) или фенотипа apo(а) (б).

BM — высокомолекулярный, HM — низкомолекулярный.

Fig. 3. Recurrent myocardial infarction-free survival curves adjusted for sex and age of onset depending on Lp(a) concentration (a) or apo(a) phenotype (b).

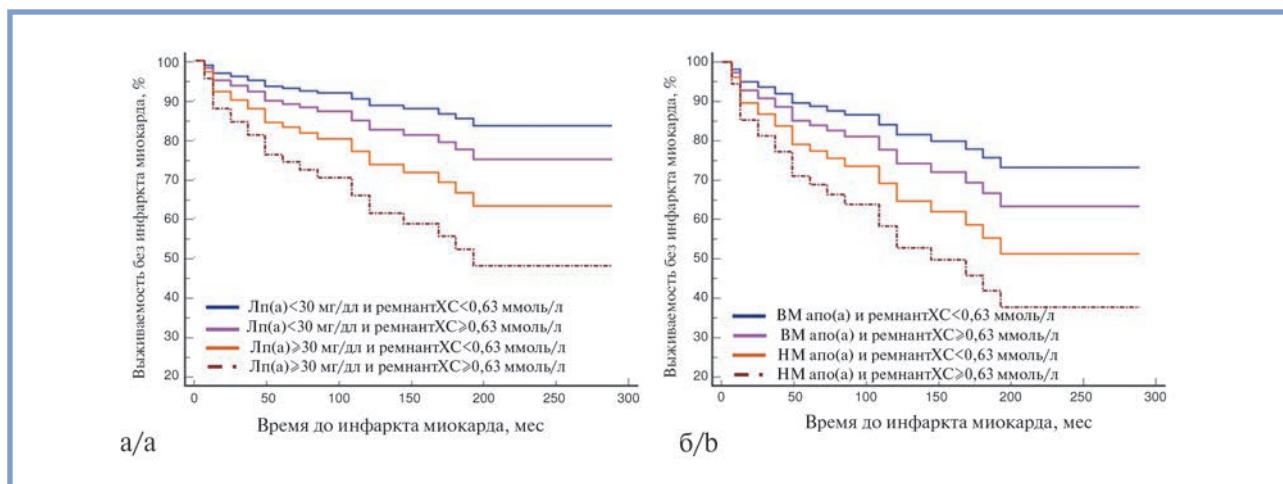


Рис. 4. Кривые выживаемости без повторного инфаркта миокарда с поправкой на пол, возраст манифестации и дозу статинов в зависимости от уровня ремнантного ХС и (а) концентрации Лп(а) или (б) фенотипа apo(а).

Fig. 4. Recurrent myocardial infarction-free survival curves adjusted for sex, age of onset and statin dose depending on the level of remnant cholesterol and (a) Lp(a) concentration or (b) apo(a) phenotype.

## Обсуждение

Несмотря на достижения современной медицины, ИБС и последующие ССО у лиц в возрасте до 55 лет по-прежнему остаются серьезной проблемой [15]. Сейчас не вызывает сомнений, что повышенная концентрация Лп(а) является одним из наиболее важных генетически детерминированных факторов риска развития АССЗ [16].

В свою очередь повышенная концентрация ремнантного ХС, отражающего содержание ТБЛ, связана с системным низкоинтенсивным воспалением [17]. Присутствие Лп(а) в диапазоне флотации ТБЛ и отсутствие ясности в вопросе сборки частицы Лп(а) [18] позволяют предположить возможную взаимосвязь между ТБЛ и Лп(а) как факторами развития ССЗ.

С использованием морфологического и иммуногистохимического подходов Лп(а) выявлен в атеросклеротических бляшках человека, начиная от липидной поло-

сы и вплоть до ее разрыва [19]. В силу особенностей строения Лп(а) механизмы его атеротромбогенности могут быть крайне разнообразны и включать воздействие Лп(а) на иммунные клетки [7].

Наши эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что Лп(а) может активировать нейтрофильные гранулоциты с образованием НВЛ. Кроме того, нами выявлена корреляция между концентрациями Лп(а) и нейтрофильной эластазы в гомогенатах атеросклеротических бляшек.

Иммуногистохимический анализ содержания нейтрофилов и НВЛ в атеросклеротических бляшках различных морфологических типов [20] показал, что наибольшее количество нейтрофилов и НВЛ обнаружено в бляшках с признаками кровоизлияния, тромбоза и эрозии. Периваскулярная ткань, находящаяся в непосредственной близости от осложненной бляшки, также содержала НВЛ. Содержание НВЛ выявлялось в каждом пятом образце тромбов, ассоциированном с развитием ИМ, и было связано с неблаго-

приятным прогнозом, что косвенно подтверждает возможный вклад НВЛ в «дестабилизацию» атеросклеротических бляшек [21]. Количество НВЛ в составе коронарных тромбов значительно превышало таковое в составе тромбов глубоких вен, а также ступтков, полученных при свертывании крови здоровых доноров *in vitro* [22].

Большинство имеющихся исследований направлено на оценку Лп(а)-ассоциированного риска ССЗ в условиях первичной профилактики, и относительно немного работ касается повторяющихся ССО у лиц с ССЗ в условиях вторичной профилактики [23]. Особенностью нашего исследования было включение больных с ранним развитием ИБС, манифестировавшей нефатальным ИМ. Уровень Лп(а) у такой категории больных исходно был значимо выше, чем у пациентов без стенозирующего атеросклероза [24] или в европейской популяции в целом [23, 25], что, на наш взгляд, объясняется отсутствием у молодых людей других факторов риска ССЗ, накапливающихся с возрастом и маскирующих причинно-следственную связь с Лп(а). У данной категории пациентов как концентрация Лп(а), так и НМ фенотип апобелка(а) оказались независимыми предикторами повторного нефатального ИМ. В первые 3 года с момента манифестации ИБС повторный ИМ развился в среднем на 3,3 или 4,5 мес раньше у больных с повышенной концентрацией Лп(а) или НМ фенотипом apo(a) соответственно. Наши результаты находят подтверждение в исследовании PROMIS (Pakistan Risk of the Myocardial Infarction Study), включившем более 9 тыс. больных с ИМ и 9 тыс. лиц контрольной группы, показавшем, что как размер apo(a) изоформы, так и концентрация Лп(а), являлись независимыми факторами риска ИМ [26].

В нашем исследовании сочетание повышенной концентрации Лп(а) на фоне НМ фенотипа apo(a) значимо увеличивало риск повторного ИМ, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию и коррекцию модифицируемых факторов риска АССЗ. Воспалительная инфильтрация бляшки иммунными клетками является одним из основных факторов ее нестабильности [27]. Доля окисленных фосфолипидов, являющихся стимулами для врожденной иммунной системы, ассоциируется с меньшими изоформами apo(a) [5] и может оказаться ключевым фактором, определяющим высокую «атеротромбогенность» Лп(а).

Согласно исследованиям последних лет, ТБЛ также являются фактором риска АССЗ, поскольку способны проникать в интиму сосуда, связываться с ее компонентами и вызывать местное воспаление [27, 28].

Присутствие Лп(а) во фракциях ТБЛ было обнаружено достаточно давно [29]. В нашей работе было показано, что пациенты с высоким уровнем ТБЛ на фоне повышенной концентрации Лп(а) или наличия НМ фенотипа apo(a) имеют максимальный риск возникновения повторного ИМ уже после манифестации ИБС. Эффективность одновременной оценки концентрации Лп(а) и ремнантного ХС для прогнозирования риска ССЗ, особенно у пациентов с ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, была продемонстрирована в недавней работе [30]. Наличие легкой или умеренной триглицеридемии (ТГ  $\geq$ 1,7 ммоль/л) также ассоциировалось с четырехкратным увеличением шансов ИБС у больных с кон-

центрацией Лп(а) <30 мг/дл и с десятикратным — на фоне гиперлипопротеидемии(а) [31].

Прямых взаимосвязей между содержанием нейтрофилов в крови при проведении ретроспективного анализа с риском повторного ИМ не обнаружено, это может быть следствием широкой вариабельности данного показателя, а также незначительной доли нейтрофилов, циркулирующих в крови. В нашем исследовании было продемонстрировано, что только у пациентов, имеющих повышенную концентрацию Лп(а), содержание нейтрофилов в крови ассоциировалось с концентрацией ТБЛ.

Можно предположить, что цепь взаимосвязанных событий от повышенной концентрации Лп(а) и ТБЛ до повышенного риска повторного ИМ может быть следующей: ТБЛ, особенно на фоне гиперлипопротеидемии(а) и НМ фенотипа apo(a), способствуют развитию локального воспаления в сосудистой стенке, что в свою очередь вызывает миграцию туда нейтрофилов и других иммунных клеток, способствующих образованию нестабильных атеросклеротических бляшек.

Таким образом, Лп(а) может способствовать активации нейтрофилов, а повышенное содержание ТБЛ в плазме крови может быть ассоциировано с увеличением содержания циркулирующих нейтрофилов. Сочетание этих факторов может усиливать вклад нейтрофилов в развитие коронарного атеросклероза и ССО.

Ограничением нашего исследования являлось небольшое число включенных пациентов, что диктует необходимость продолжения работы. Данные анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы были доступны из медицинской документации только для 45 пациентов, что не позволило провести анализ пропорциональных рисков Кокса. Ограничение чувствительности метода фенотипирования apo(a) привело к исключению из исследования пациентов с концентрацией Лп(а) <4 мг/дл.

## Заключение

Увеличение концентрации Лп(а) и низкомолекулярный фенотип apo(a) повышают риск раннего развития повторного нефатального ИМ, особенно на фоне более высокого уровня триглицерид-богатых липопротеидов. Содержание в крови нейтрофилов напрямую не связано с концентрацией Лп(а), но коррелирует с уровнем ремнантного ХС у больных с Лп(а)  $\geq$ 30 мг/дл. Результаты экспериментов *in vitro* демонстрируют, что Лп(а) может являться активатором нейтрофилов, а его концентрация в бляшке ассоциируется с содержанием в ней нейтрофильной эластазы. Сочетание повышенной концентрации Лп(а) и триглицерид-богатых липопротеидов может усиливать вклад нейтрофилов в развитие коронарного атеросклероза и ССО.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект 22-25-00051.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(1):255-266. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312951>
- Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clinical chemistry*. 2021;67(1):143-153. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa252>
- Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *Journal of internal medicine*. 2020;288(1):116-127. <https://doi.org/10.1111/joim.13059>
- Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022;349:17-35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>
- Berglund L, Kim K, Zhang W, Prakash N, Truax K, Anuurad E, Byambaa E. Lp(a)-Associated Oxidized Phospholipids in Healthy Black and White Participants in Relation to apo(a) Size, Age, and Family Structure. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(17):e020158. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.020158>
- Afanasyeva OI, Ezhov MV, Tmoyan NA, Razova OA, Afanasyeva MI, Matchin YG, Pokrovsky SN. Low Molecular Weight Apolipoprotein(a) Phenotype Rather Than Lipoprotein(a) Is Associated With Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:843602. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.843602>
- Afanasyeva OI, Arefieva TI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) and Immunity. In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, eds. *Lipoprotein(a). Contemporary Cardiology*. New Jersey: Humana, Cham; 2023;261-274. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_16)
- Barnado A, Crofford LJ, Oates JC. At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. *Journal of Leucocyte Biology*. 2016;99(2):265-278. <https://doi.org/10.1189/jlb.5bt0615-234r>
- Wamatsch A, Ioannou M, Wang Q, Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):316-320. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8064>
- Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657-670. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.11.011>
- Lee KH, Kronbichler A, Park DD-Y, Park Y, Moon H, Kim H, Choi J-H, Choi Y-S, Shim S, Lyu I-S, Yun B-H, Han Y, Lee D, Sang Yoon, Lee S-Y, Yoo B-H, Lee K, Kim T-L, Kim H, Shim J-S, Nam W, So H, Choi S-Y, Lee S, Shin J-I. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(11):1160-1173. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.012>
- Кухтина Н, Арефьева Т, Арефьева А, Акчурин Р, Красникова Т. Экспрессия хемокинов II цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. *Терапевтический архив*. 2008;80(4):63-69. Kukhtina N, Arefieva T, Arefieva A, Akchurin R, Krasnikova T. Expression of chemokines II cytokines in atherosclerotic plaques II of the inner lining of arteries in patients with coronary artery disease. *Terapevticheskii arhiv*. 2008;80(4):63-66. (In Russ.).
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasyeva OI, Kukharchuk VV, Pokrovsky SN. Lipoprotein (a) level and apolipoprotein (a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):477-482. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944>
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310(19):2061-2068. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
- Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, D'Onofrio G, Judith H, Lichtman JH, Krumholz HM. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(4):337-345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.054>
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, Lloyd-Jones DM, Marcovina SM, Yeang C, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022;42(1):e48-e60. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000147>
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-1309. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003008>
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story. *Journal of lipid research*. 2017;58(9):1756-1764. <https://doi.org/10.1194/jlr.r077693>
- Van Dijk RA, Kolodgie F, Ravandi A, Leibundgut G, Hu PP, Prasad A, Mahmud E, Dennis E, Curtiss LK, Witztum JL, Wasserman BA, Otsuka F, Virmani R, Tsimikas S. Differential expression of oxidation-specific epitopes and apolipoprotein (a) in progressing and ruptured human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Journal of lipid research*. 2012;53(12):2773-2790. <https://doi.org/10.1194/jlr.p030890>
- Pertiwi KR, van der Wal AC, Pabitte DR, Mackaaij C, van Leeuwen MB, Li X, Boer O. Neutrophil extracellular traps participate in all different types of thrombotic and haemorrhagic complications of coronary atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(06):1078-1087. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641749>
- Novotny J, Oberdieck P, Titova A, Pelisek J, Chandraratne S, Nicol P, Hapfelmeier A, Joner M, Maegdefessel L, Poppert H, Pircher J, Massberg S, Friedrich B, Zimmer C, Schulz C, Boeckh-Behrens T. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. *Neurology*. 2020;94(22):e2346-e60. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009532>
- Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer TM, Jakowitsch J, Panzenböck A, Simon D, Laimer D, Bangert C, Kammerlander A, Mascherbauer J, I Winter M-P, Distelmaier K, Adlbrecht C, Preissner KT, Lang IM. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circulation research*. 2015;116(7):1182-1192. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304944>
- Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, Schwartz GG, Olsson AG, Colhoun HM, Kronenberg F, Drechsler C, Wanner C, Mora S, Lesogor A, Tsimikas S. Baseline and on-statin treatment lipoprotein (a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *The Lancet*. 2018;392(10155):1311-1320. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31652-0)
- Тюрин А.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Тмоян Н.А., Разова О.А., Ежов М.В., Покровский С.Н. Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):56-63. Tyurina AV, Afanasyeva OI, Klesareva EA, Tmoyan NA, Razova OA, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Association of various lipid parameters with premature coronary artery disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):56-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5058>
- Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, Khera AV. Lp (a) (lipoprotein [a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2021;41(1):465-474. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.315291>
- Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, Abbas S, Majeed F, Akhtar S, Qamar N, Zaman KS, Yaqoob Z, Saghir T, Nadeem S, Rizvi H, Memon A, Mallick NH, Ishaq M, Rasheed SZ, Memon F-u-R, Mahmood K, Ahmed N, Frossard P, Tsimikas S, Witztum JL, Marcovina S, Sandhu M, Rader DJ, Danesh J. Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(7):524-533. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30088-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30088-8)
- Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circulation research*. 2018;123(10):1118-1120. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313816>
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averno M, Ference BA, Gaudet D, Hegele RA, Kersten S, Lewis GF, Lichtenstein AH, Moulin P, Nordestgaard BG, Remaley AT, Staels B, Stroes ES-G, Taskiran M-R, Tokgözoğlu LS, Tybjaerg-Hansen A, Stock JK,

- Catapano AL. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies — a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2021;42(47):4791-4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
29. Cohn JS, Lam CW, Sullivan DR, Hensley WJ. Plasma lipoprotein distribution of apolipoprotein (a) in the fed and fasted states. *Atherosclerosis*. 1991;90(1):59-66. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(91\)90244-w](https://doi.org/10.1016/0021-9150(91)90244-w)
30. Liu H-H, Guo Y-L, Zhu C-G, Wu N-Q, Gao Y, Xu R-X, Dong Q, Qian J, Dou K-F, Li J-J. Synergistic effect of the commonest residual risk factors, remnant cholesterol, lipoprotein (a), and inflammation, on prognosis of statin-treated patients with chronic coronary syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03448-x>
31. Афанасьева О., Уткина Е., Артемьева Н., Ежов М., Адамова И., Покровский С. Повышенная концентрация липопротеида (а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016;56(6):5-11. Афанасыева О, Уткина Е, Артемьева Н, Ежов М, Адамова И, Покровский С. Increased concentration of lipoprotein (a) and the presence of subfractions of small dense low-density lipoproteins as independent risk factors for coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2016;56(6):5-11. (In Russ.).

Поступила 17.11.2023

Received 17.11.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Accepted 23.11.2023



## Секретом мезенхимальных стромальных клеток сердца человека, культивированных в виде сфероидов, обогащен ангиогенными факторами и стимулирует ангиогенез *in vitro* и *in vivo*

© К.В. ДЕРГИЛЕВ<sup>1</sup>, А.В. ГУСЕВА<sup>1</sup>, З.И. ЦОКОЛАЕВА<sup>1,2</sup>, Е.С. ЗУБКОВА<sup>1</sup>, Ю.Д. ГОЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, И.Б. БЕЛОГЛАЗОВА<sup>1</sup>, М.Ю. МЕНЬШИКОВ<sup>1</sup>, А.В. АНДРЕЕВ<sup>1</sup>, С.А. ПАРТИГУЛОВ<sup>1</sup>, М.Г. ЛЕПИЛИН<sup>1</sup>, Е.В. ПАРФЕНОВА<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

### Резюме

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) представляют собой гетерогенную популяцию прогениторных клеток, присутствующих в периваскулярном компартменте большинства тканей организма и выполняющих важные регуляторные функции. В основном за счет секреции широкого спектра биологически активных молекул МСК регулируют такие процессы, как ангиогенез, нейрогенез, иммунные реакции, перестройку внеклеточного матрикса, что делает их важным инструментом клеточной терапии и тканевой инженерии. Наиболее изученными являются МСК костного мозга, жировой ткани и перинатальных тканей, однако совсем мало известно об МСК сердца и возможности модуляции их паракринной функции с целью повышения регенеративных свойств.

**Цель работы.** Изучение секретома МСК, полученных из сердца человека и культивированных в 3D-условиях (в виде сфероидов), и оценка его ангиогенных свойств. Мы обнаружили, что в составе МСК сердца человека содержится значительное количество проангиогенных факторов (VEGF, bFGF, IL8, RANTES, Eotaxin и др.), которые оказывают стимулирующее воздействие на миграцию и проангиогенное поведение клеток эндотелия *in vitro* и ангиогенез *in vivo*.

Полученные результаты создают базу для дальнейших исследований, направленных на разработку новых типов бесклеточных продуктов на основе секретома МСК сердца человека для лечения заболеваний сердца ишемической природы.

**Ключевые слова:** мезенхимальные клетки сердца, секретом, ангиогенез.

### Информация об авторах:

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

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

Цоколаева З.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

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

Гольцева Ю.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6367-3785>

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

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

Андреев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049x>

Партигулов С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4654-1702>

Лепилин М.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-7149-8972>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Дергилев К.В. — e-mail: [doctorokote@gmail.com](mailto:doctorokote@gmail.com)

### Как цитировать:

Дергилев К.В., Гусева А.В., Цоколаева З.И., Зубкова Е.С., Гольцева Ю.Д., Белоглазова И.Б., Меньшиков М.Ю., Андреев А.В., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Парфенова Е.В. Секретом мезенхимальных стромальных клеток сердца человека, культивированных в виде сфероидов, обогащен ангиогенными факторами и стимулирует ангиогенез *in vitro* и *in vivo*. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):38–46. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901138>

## Secretome of mesenchymal stromal cells of the human heart cultured in the form of spheroids is enriched with angiogenic factors and stimulates angiogenesis *in vitro* and *in vivo*

© K.V. DERGILEV<sup>1</sup>, A.V. GUSEVA<sup>1</sup>, Z.I. TSOKOLAEVA<sup>1,2</sup>, E.S. ZUBKOVA<sup>1</sup>, YU.D. GOLTSEVA<sup>1</sup>, I.B. BELOGLAZOVA<sup>1</sup>, M.YU. MEN'SHIKOV<sup>1</sup>, A.V. ANDREEV<sup>1</sup>, S.A. PARTIGULOV<sup>1</sup>, M.G. LEPILIN<sup>1</sup>, YE.V. PARFYONOVA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Negovsky Research Institute of General Intensive Care, Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

Mesenchymal stromal cells (MSCs) are a heterogeneous population of progenitor cells presenting in perivascular compartment of most tissues and performing important regulatory functions. MSCs regulate angiogenesis, neurogenesis, immune reactions and reorganization of extracellular matrix due to secretion of various biologically active molecules. This makes them important for cell therapy and tissue engineering. MSCs of bone marrow, adipose tissue and perinatal tissues are the most studied. However, there are few data on cardiac MSCs and modulation of their paracrine function to enhance regenerative properties.

**Objective.** To study secretome of MSCs derived from human heart and cultured under 3D conditions (as spheroids); to evaluate its angiogenic properties. We found that human cardiac MSCs contain proangiogenic factors (VEGF, bFGF, IL8, RANTES, etc.) stimulating migration of endothelial cells *in vitro* and angiogenesis *in vivo*.

These results create a basis for further studies devoted to development of new cell-free products based on human cardiac MSC secretome for the treatment of ischemic cardiac diseases.

**Keywords:** Cardiac mesenchymal cells, secretome, angiogenesis.

### Information about the authors:

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

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

Tsokolaeva Z.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

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

Goltseva Yu.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6367-3785>

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

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

Andreev A.V. — <https://orcid.org/-0001-7759-049x>

Partigulov S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4654-1702>

Lepilin M.G. — <https://orcid.org/0000-0002-7149-8972>

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

**Corresponding author:** Dergilev K.V. — e-mail: [doctorkote@gmail.com](mailto:doctorkote@gmail.com)

### To cite this article:

Dergilev KV, Guseva AV, Tsokolaeva ZI, Zubkova ES, Goltseva YuD, Beloglazova IB, Menshikov MYu, Andreev AV, Partigulov SA, Lepilin MG, Parfyonova YeV. Secretome of mesenchymal stromal cells of the human heart cultured in the form of spheroids is enriched with angiogenic factors and stimulates angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):38–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901138>

## Введение

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) — гетерогенная популяция прогениторных клеток, присутствующих в периваскулярном компартменте большинства тканей организма и выполняющих важные регуляторные функции [1, 2]. В основном за счет секреции широкого спектра биологически активных молекул МСК регулируют такие процессы, как ангиогенез, нейрогенез, иммунные реакции, перестройку внеклеточного матрикса, что делает их важным инструментом клеточной терапии и тканевой инженерии [3, 4]. Наиболее изученными являются МСК костного мозга, жировой ткани и перинатальных тканей, однако совсем мало известно об МСК сердца и возможности модуляции их паракринной функции с целью повышения регенеративных свойств. Между тем из ткани сердца также могут быть выделены МСК [5–7], обладающие всеми свойствами

ми, присущими этому типу клеток: фибробластоподобной морфологией, адгезивными свойствами, соответствующим набором поверхностных антигенов и способностью к дифференцировке в адипогенном, хондрогенном и остеогенном направлениях.

МСК, получаемые из тканей сердца человека и животных, также представляют собой гетерогенную популяцию прогениторных клеток разных типов [8, 9]. Первоначально исследования МСК сердца были нацелены на поиск условий для индукции дифференцировки в направлении кардиомиоцитов и клеток эндотелия. Однако скоро стало очевидно, что МСК сердца реализуют регенеративные свойства в основном за счет паракринных механизмов, а не посредством дифференцировки и тканезамещения [8, 10]. Особый интерес представляют ангиогенные свойства секретата МСК сердца, так как восстановление васкуляризации и перфузии миокарда при ишеми-

ческом повреждении имеет решающее значение для эффективной репарации. Для повышения регенеративных свойств МСК и их секрета используют разные воздействия в процессе их культивирования: гипоксию [11, 12], инкубацию с цитокинами и химическими соединениями [13], генетическую модификацию [14, 15]. Однако поиск относительно простого способа подготовки клеток и оптимального подхода для оптимизации свойств их секрета все еще продолжается.

Более ранние исследования нашей группы показывают, что использование этапа культивирования МСК сердца мыши в составе 3D-структур (сфероидов) вызывает усиление их регенеративных свойств [6]. Группой ученых из МГУ им. М.В. Ломоносова продемонстрировано, что 3D-культивирование МСК жировой ткани в составе минимальных тканеинженерных конструкций — клеточных пластов — вызывает значительное повышение секреции прорегенеративных факторов роста [16].

В данной работе мы исследовали секретом МСК сердца человека, прошедших этап культивирования в виде сфероидов, и провели оценку его ангиогенных свойств.

## Материал и методы

### *Выделение клеток сердца и сборка кардиальных сфероидов*

Для выполнения исследований использованы клетки кардиосфер человека, полученные из ушка правого предсердия ( $n=24$ ) в ходе операции аортокоронарного шунтирования, проводимой в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России после получения письменного информированного согласия пациентов. Исследование одобрено Этическим комитетом упомянутого учреждения (протокол №271 от 27.09.21). Для получения первичной культуры клеток ткань ушка правого предсердия измельчалась с помощью ножниц до размера кусочков 1–2 мм<sup>3</sup>, промывалась раствором фосфатносолевого буфера (ФСБ) и обрабатывалась ферментативным раствором (коллагеназа А («Rosch», США) 2 мг/мл) для получения клеточной суспензии. Полученные клетки высаживали на культуральные чашки, покрытые фибронектином (40 мкг/мл), и культивировали в среде DMEM/F12 («Gibco», США), содержащей 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина, глутамин («Gibco», США), 10% фетальной сыворотки теленка («HyClone», США), инсулин-трансферрин-селенит («Gibco», США), до достижения конfluence. Далее клетки открепляли от поверхности культуральной чашки с помощью раствора трипсина и высаживали в низкоадгезионные условия [чашки, покрытые poly(2-HEMA) (12 мг/мл) («Sigma-Aldrich», США) в среду роста с добавлением bFGF (50 нг/мл) и EGF (20 нг/мл)], что приводило к формированию сфероидов.

### *Получение клеточных культур*

В работе использованы линии эндотелиальных клеток пупочной вены ( $n=3$ ), выделенные в соответствии с оптимизированным протоколом лаборатории [17] и задепонированные в коллекции биоматериалов института Экспери-

ментальной кардиологии. Нарращивание клеточной культуры проводили в среде EGM-2 («Lonza», Швейцария).

Для проведения сравнительных исследований секретом использованы линии МСК жировой ткани человека ( $n=3$ ), выделенные в соответствии с оптимизированным протоколом лаборатории [18] и задепонированные в коллекции биоматериалов Института экспериментальной кардиологии. Нарращивание клеточной культуры проводили в среде DMEM/F12 («Gibco», США), содержащей глутамин, 10% FBS («HyClone», США), инсулин-трансферрин-селенит и антибиотики («Gibco», США).

### *Оценка иммунофенотипа клеток сфероидов*

Оценку иммунофенотипа клеток проводили с помощью проточной цитофлуориметрии. Суспензию клеток, полученную путем обработки 0,025% раствором трипсина, отмывали ФСБ, затем инкубировали с флуоресцентно мечеными первичными антителами или контрольными IgG (изотипический контроль) в буфере FACS (1% бычий сывороточный альбумин в ФСБ без Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) в течение 30 мин в соответствии с рекомендуемым производителем разведением. Первичные антитела использовали к антигенам клеток мезенхимного фенотипа CD105, CD73, CD90 (BD, США) и гемопоэтических клеток-предшественниц CD34, CD45 (BD, США). Клетки отмывали 3 раза FACS и фиксировали в 1% растворе формалина в течение 5 мин, после чего клетки вновь отмывали и ресуспендировали в буфере FACS. Все процедуры выполняли при 4 °С. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS Aria III с использованием программного обеспечения FACS DIVA (BD, США).

### *Получение кондиционированных сред клеток кардиальных сфероидов, МСК жировой ткани и исследование состава секрета*

Клетки промывали 5 раз фосфатно-солевым буфером, проводили замену среды на DMEM/F12 без добавок и культивировали в течение 24 ч в условиях инкубатора. Полученные среды подвергали двухэтапному центрифугированию (300g 10 мин, 600g 30 мин), полученный супернатант использовали для анализа состава секрета. Определение концентрации цитокинов (sCD40L, EGF, Eotaxin/CCL11, FGF-2, Flt-3 ligand, Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MCP-3, MDC (CCL22), MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF-AA, PDGF-AB/BB, RANTES, TGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , VEGF) в кондиционированных средах, полученных при культивировании клеток кардиальных сфероидов ( $n=3$ ) и МСК жировой ткани ( $n=3$ ) проводили с помощью набора MILLIPLEX MAP 41 Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYT MAG-60K-PX4141, «Merck», Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Количественную оценку выполняли с помощью флуоресцентного анализатора MAGPIX System («Luminex Merck», Германия) и программного обеспечения xPONENT 4.3.229.0. Концентрацию цитокинов (пг/мл) в кондиционированных средах определяли с помощью кривой зависимости средней интенсивности флуоресценции от концентрации стандарта.

*Исследование миграционной активности клеток эндотелия после воздействия секрета клеток кардиальных сфероидов*

Оценку миграции выполняли с помощью «вставок» для оценки миграции компании Ibidi Culture-Insert 2 Well («Ibidi», Германия). Вставки помещались в 24-луночные культуральные чашки без покрытия, в каждую ячейку добавляли по 25 000 клеток эндотелия в 70 мкл среды культивирования, проводили культивирование в течение 24 ч в условиях инкубатора (5% CO<sub>2</sub>, +37 °C), после чего вставки удаляли. Извлечение вставки создавало свободный от клеток промежуток размером около 500 мкм, который использовался для анализа миграционной активности клеток с помощью фазово-контрастной микроскопии. Для тестирования использованы следующие среды: а) EBM-2 Basal medium +2% ФСТ+20% DMEM/F12 (без добавок); б) EBM-2 Basal medium +2% ФСТ+20% кондиционированной среды МСК сердца; в) EGM-2 (положительный контроль); г) EBM-2 Basal medium без добавок (отрицательный контроль). Документирование изображений проводили на приборе LCI Image ExFluorger (Корея).

*Анализ формирования капилляроподобных структур клетками эндотелия после воздействия секрета клеток кардиальных сфероидов*

Тестирование способности клеток эндотелия к формированию капилляроподобных структур на поверхности матригеля *in vitro* проводили в соответствии с ранее описанным протоколом [18, 19]. Вкратце: HUVEC высевали на культуральные чашки (5×10<sup>4</sup> клеток/см<sup>2</sup>), покрытые MatrigelTM и культивировали в течение 19 ч в следующих средах: а) EBM2 Basal medium +2% ФСТ+20% DMEM/F12 (без добавок); б) EBM-2 Basal medium +2% ФСТ+20% кондиционированной среды МСК сердца; в) EGM2 (положительный контроль); г) EBM-2 Basal medium без добавок (отрицательный контроль). Документирование сформированных капилляроподобных структур проводили с помощью световой микроскопии на приборе LCI Image ExFluorger (Корея).

*Анализ васкуляризации матригеля in vivo после трансплантации клеток кардиальных сфероидов*

Исследование ангиогенеза *in vivo* проводили на самцах иммунодефицитных мышей линии Balb/c nude (n=17, возраст 8 нед, вес 28–30 г). Работы с животными проводили в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), ETS N 123, «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», разработанными и опубликованными в 1985 г. Советом международных научных организаций «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приложением к приказу Минздрава СССР от 12.08.77 №755. Животные содержались на стандартной диете и имели свободный доступ к воде. Анестезию мышей проводили путем внутривенных инъекций 6% авертина («Sigma-Aldrich», США). Трансплантацию матригеля с клетка-

ми (100 мкл матригеля и 50 мкл суспензии, содержащей 400 000 МСК сердца в ФСБ) проводили путем подкожных инъекций в паховую область. В качестве контролей проводили подкожные инъекции матригеля без добавок (150 мкл) и матригеля без клеток (100 мкл матригеля и 50 мкл ФСБ). Через 14 сут мышей подвергали эвтаназии путем дислокации шейных позвонков и извлекали матригель для анализа его васкуляризации.

*Визуализация сосудов на криосрезах матригеля*

Извлеченный матригель заключали в среду Tissue-Tek O.C.T. Compound («Sakura Finetek», Япония) и замораживали в парах жидкого азота. Изготавливали криосрезы толщиной 7 мкм на криостате Leica CM1900, помещали их на предметные стекла и хранили при –70 °C.

Иммунофлюоресцентное окрашивание проводили с использованием крысиных антител к CD31 мыши («BD Biosciences», США) и коммерческих наборов ImmPACT Vector Red Substrate Kit, Alkaline Phosphatase (AP) и ImmPRESS-AP Goat Anti-Rat IgG Polymer Detection Kit, Alkaline Phosphatase («Vector Lab.») в соответствии с рекомендациями производителя. Количественный анализ количества сосудистых структур проводили с помощью ручного подсчета в программе ImageJ (National Institutes of Health, США).

## Микроскопия и анализ изображений

Анализ клеток проводили с использованием флюоресцентного микроскопа Axiovert 200 M («Carl Zeiss», США) и программного обеспечения AxioVision 4.8 («Carl Zeiss», США).

## Статистический анализ

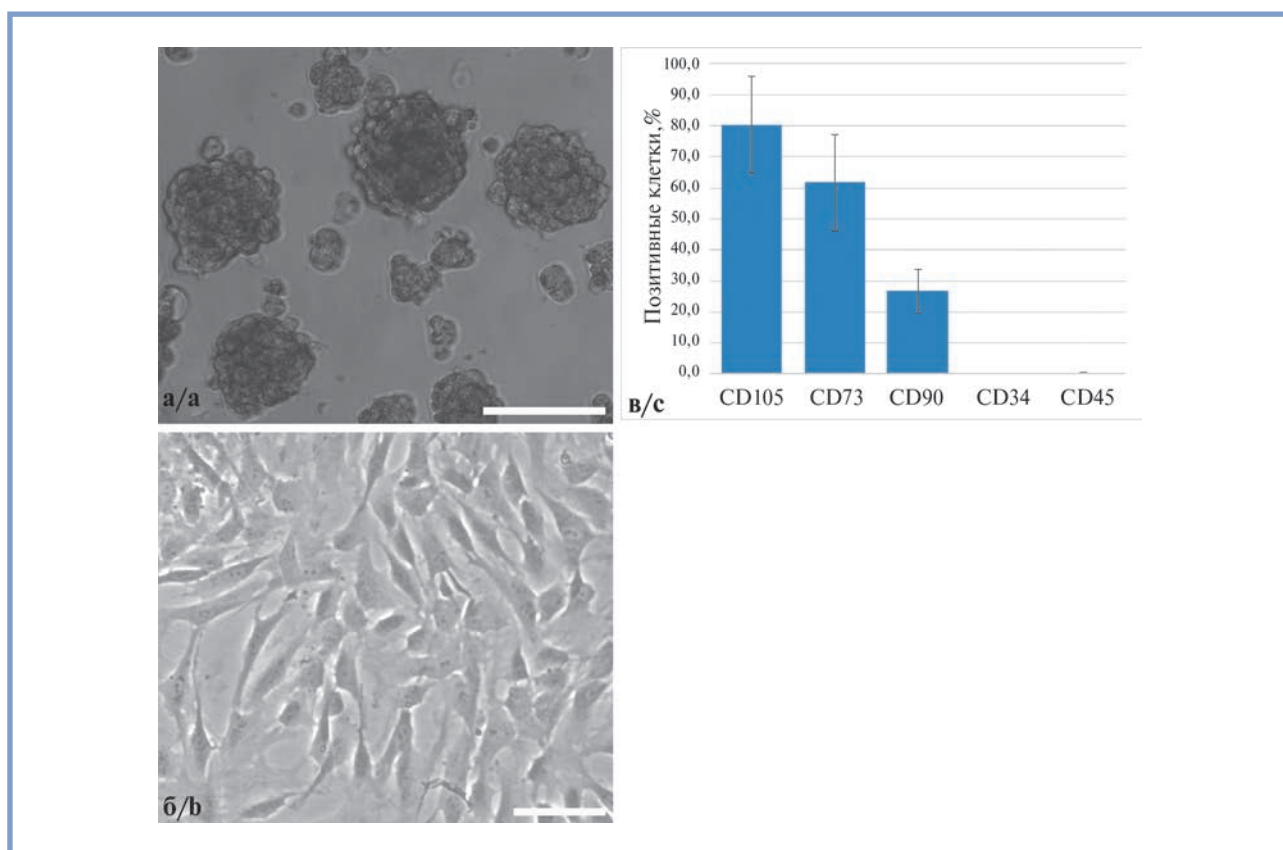
Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 («StatSoft, Inc.»). Данные представлены в виде среднего значения±стандартное отклонение (Mean±SD).

## Результаты

*Сфероиды образованы клетками, обладающими характеристиками МСК*

Предложенный способ 3D-культивирования обеспечивал формирование сфероидов, имеющих размер 112±43 мкм (n=44). Внешний слой сфероидов был представлен плотно упакованными уплощенными клетками, формирующими наружный каркас. Внутренний слой сфероида образован отростчатыми клетками и существенно обогащен белками внеклеточного матрикса. Методом ферментативной диссоциации сфероида мы показали, что кардиосфера образована клетками фибробластоподобной морфологии (рис. 1, а, б), экспрессирующими ключевые маркеры мезенхимальных клеток (рис. 1, в) и обладающие способностью к дифференцировке в адипо-, хондро- и остеоген-



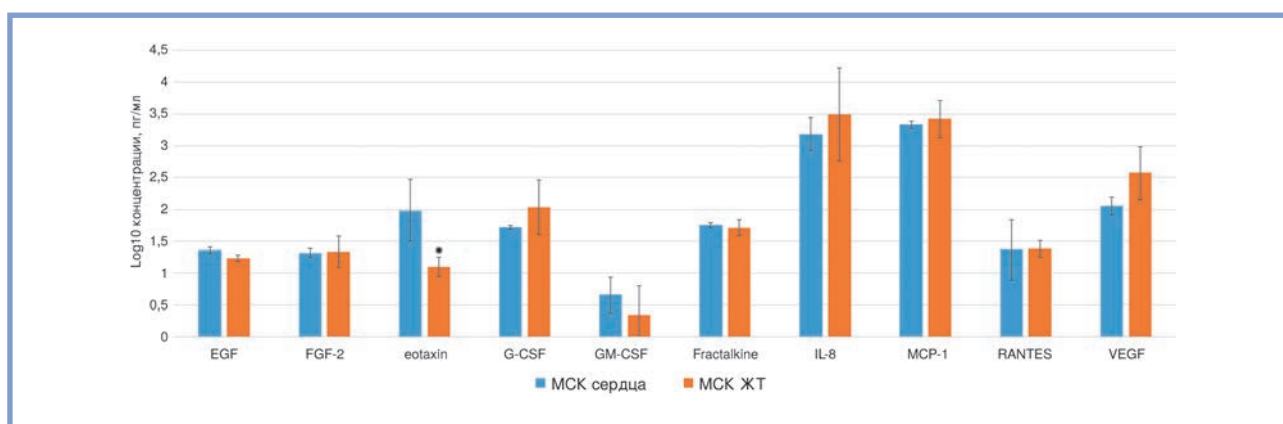


**Рис. 1. Характеристика клеток кардиальных сфероидов.**

а — репрезентативные изображения сфероидов, полученных на чашках с низкоадгезионным покрытием. Масштабный отрезок 100 мкм; б — репрезентативные изображения 2D-культуры мезенхимоподобных клеток, полученных из сфероидов. Масштабный отрезок 50 мкм; в — экспрессия мезенхимальных маркеров в клетках сфероидов.

**Fig. 1. Characteristics of cardiac spheroid cells.**

а — representative images of spheroids obtained on plates with low adhesion coating. Scale bar 100 μm; б — representative images of 2D culture of mesenchymal-like cells obtained from spheroids. Scale bar 50 μm; в — Expression of mesenchymal markers in spheroid cells.



**Рис. 2. Содержание проангиогенных цитокинов/хемокинов, факторов роста в среде культивирования МСК сердца и жировой ткани.**

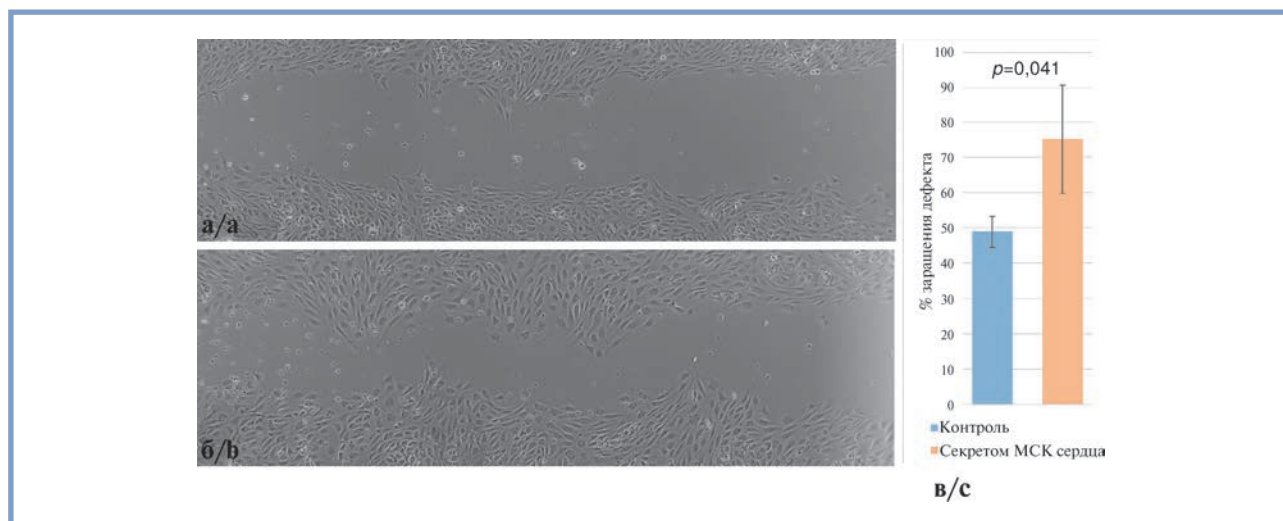
**Fig. 2. Content of proangiogenic cytokines/chemokines, growth factors in culture medium of cardiac and adipose tissue MSCs.**

\* —  $p < 0,05$

ных направлениях (данные не представлены), что указывает на их принадлежность к мезенхимальным стромальным клеткам сердца.

**Секретом клеток сфероидов обогащен ангиогенными факторами.** Известно, что тканевая принадлежность может ока-

зывать существенное влияние на свойства МСК. В частности, тканеспецифические МСК, полученные из сердца (клетки кардиосфер), отличаются по свойствам от клеток из других источников и могут обладать более высоким репаративным потенциалом, реализуемым за счет секреции



**Рис. 3. Секретом МСК сердца стимулирует миграционную активность клеток эндотелия.**

a, б — репрезентативные изображения миграции клеток эндотелия (11 ч после посадки) под действием контрольной среды и кондиционированной среды МСК сердца; в — график количественной оценки миграционной активности клеток.  $M \pm SD$  ( $n=8$ ). Масштабный отрезок 100 мкм.

**Fig. 3. Cardiac MSC secretome stimulates migratory activity of endothelial cells.**

a, b — representative images of endothelial cell migration (11 hours after planting) under the influence of control medium and conditioned medium of cardiac MSCs; c — quantitative assessment of cell migration activity.  $M \pm SD$  ( $n=8$ ). Scale bar: 100  $\mu$ m.

биологически активных соединений [9, 20]. В кондиционированной среде кардиальных МСК (рис. 2) были обнаружены различные проангиогенные факторы: VEGF ( $118 \pm 2$  пг/мл), EGF ( $23 \pm 3$  пг/мл), bFGF ( $21 \pm 3$  пг/мл), eotaxin ( $138 \pm 131$  пг/мл), G-CSF ( $53 \pm 4$  пг/мл), GM-CSF ( $5 \pm 2$  пг/мл), fractalkine ( $57 \pm 5$  пг/мл), IL8 ( $1702 \pm 811$  пг/мл), MCP1 ( $2133 \pm 270$  пг/мл), MCP3 ( $14 \pm 7$  пг/мл) и Rantes ( $33 \pm 29$  пг/мл), количество которых было сопоставимо с их содержанием в МСК жировой ткани. При этом содержание эотаксина-1 (CCL11), обеспечивающего хемотаксис и ангиогенное поведение клеток эндотелия [21, 22], было статистически достоверно повышено в секретоме МСК сердца в сравнении с клетками жировой ткани.

*Секретом МСК сердца, культивированных в 3D-условиях, стимулирует миграцию клеток эндотелия и их проангиогенное поведение in vitro*

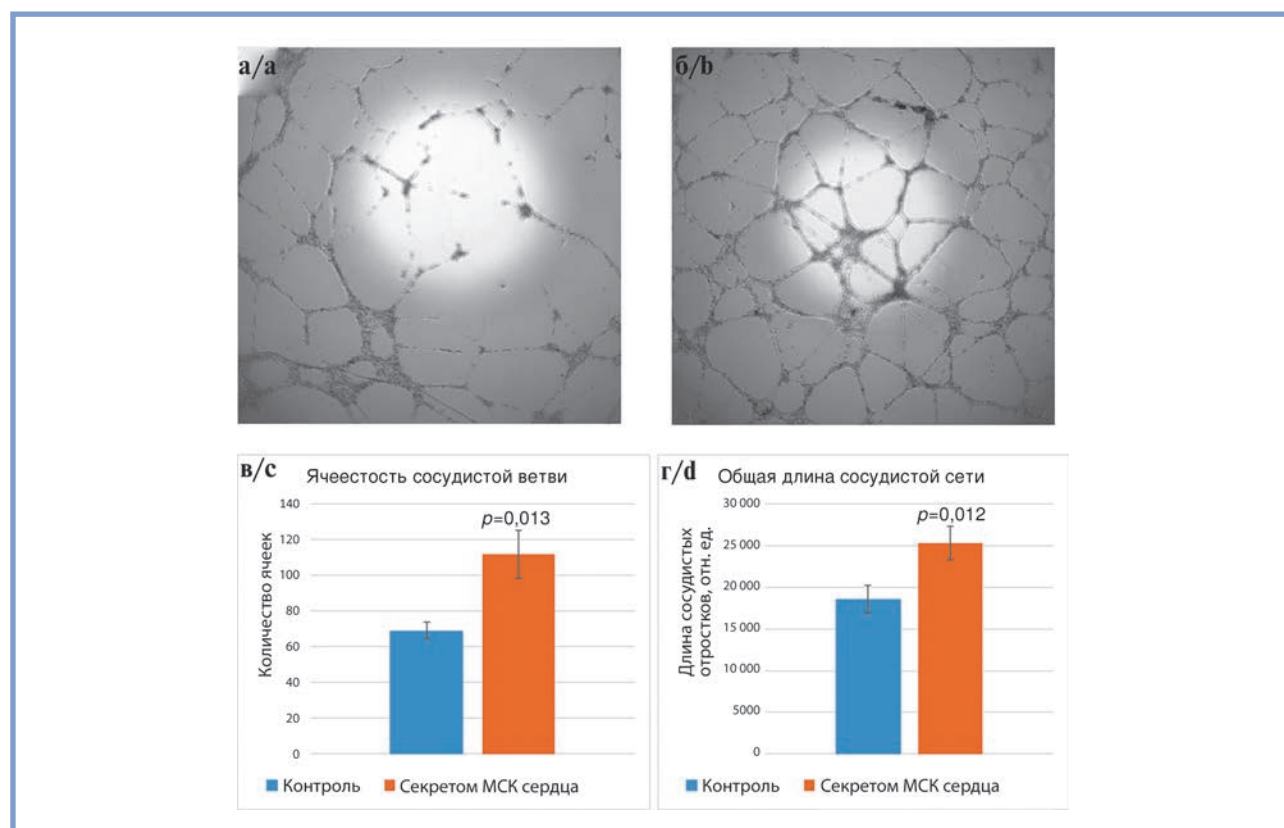
Миграция эндотелиальных клеток является важнейшим этапом ангиогенеза. Подвижность клеток регулируется хемотаксическими, гаптотаксическими и механотаксическими стимулами и включает деградацию внеклеточного матрикса для обеспечения продвижения мигрирующих клеток, что необходимо для сборки новообразованных сосудов в зоне повреждения *de novo* [23]. Для проверки воздействия секретоме кардиальных МСК на миграционные свойства клеток эндотелия была использована хорошо известная модель «заращения царапины» (*wound scratch assay*). Мы обнаружили (рис. 3), что секретом МСК сердца человека, культивированных в 3D-условиях, стимулирует заращение царапины, что может быть обусловлено усилением миграции эндотелиальных клеток. Кроме того, мы обнаружили, что секретом МСК сердца при воздействии на клетки эндотелия стимулирует формирование разветвленной сосудистой сети, содержащей многочисленные ячейки разного размера (рис. 4).

*Секретом МСК сердца, культивированных в 3D-условиях, стимулирует васкуляризацию подкожного имплантата Матригеля in vivo*

Ангиогенные свойства МСК сердца исследованы *in vivo* на модели васкуляризации подкожного имплантата Матригеля у мышей. Мы обнаружили, что через 14 дней после трансплантации в контрольном Матригеле (без клеток) наблюдаются лишь единичные сосуды (рис. 5), а в Матригеле с МСК сердца отмечалось значительное увеличение плотности сосудов.

## Обсуждение

Ежегодно наблюдается увеличение количества работ, сосредоточенных на создании терапевтических подходов, направленных на комплексное воздействие на ключевые звенья патологического процесса, которые основаны на принципе «бесклеточной терапии», а именно на использовании секретоме клеток [4]. При этом в значительной части ранее проведенных исследований предлагалось использовать продукты секреции или клетки, культивированные в 2D-условиях, т.е. в состоянии, значительно отличающемся от их микроокружения *in vivo*. В условиях 2D-культивирования не могут быть обеспечены более естественная для клеток пространственная 3D-организация матрикса, взаимодействие с клетками, направленное воздействие сил поверхностного натяжения клеточной мембраны, а также градиентов кислорода и факторов роста [24]. Следствием этого могут быть нарушение основополагающих функций стволовых/прогениторных клеток, уменьшение или полная утрата их репаративного потенциала. В настоящее время считается, что прохождение этапа 3D-культивирования *ex vivo* крайне важно для поддержания их функционального состояния [25]. Трехмерная (3D) культура клеток служит важным связующим звеном между условиями *in vivo* и *in vitro* благодаря способности ими-



**Рис. 4.** Секретом МСК сердца стимулирует формирование капиллярноподобных структур клетками эндотелия.

а, б — репрезентативные изображения капиллярноподобных структур, сформированных клетками эндотелия под действием контрольной среды (а) и кондиционированной среды МСК сердца (б); в, г — график количественной оценки общей длины и ячеистости сосудистой сети, сформированной эндотелиальными клетками под действием контрольной среды и кондиционированной среды МСК сердца.  $M \pm SD$  ( $n=9$ ). Масштабный отрезок 500 мкм.

**Fig. 4.** Cardiac MSC secretome stimulates release of capillary-like structures by endothelial cells.

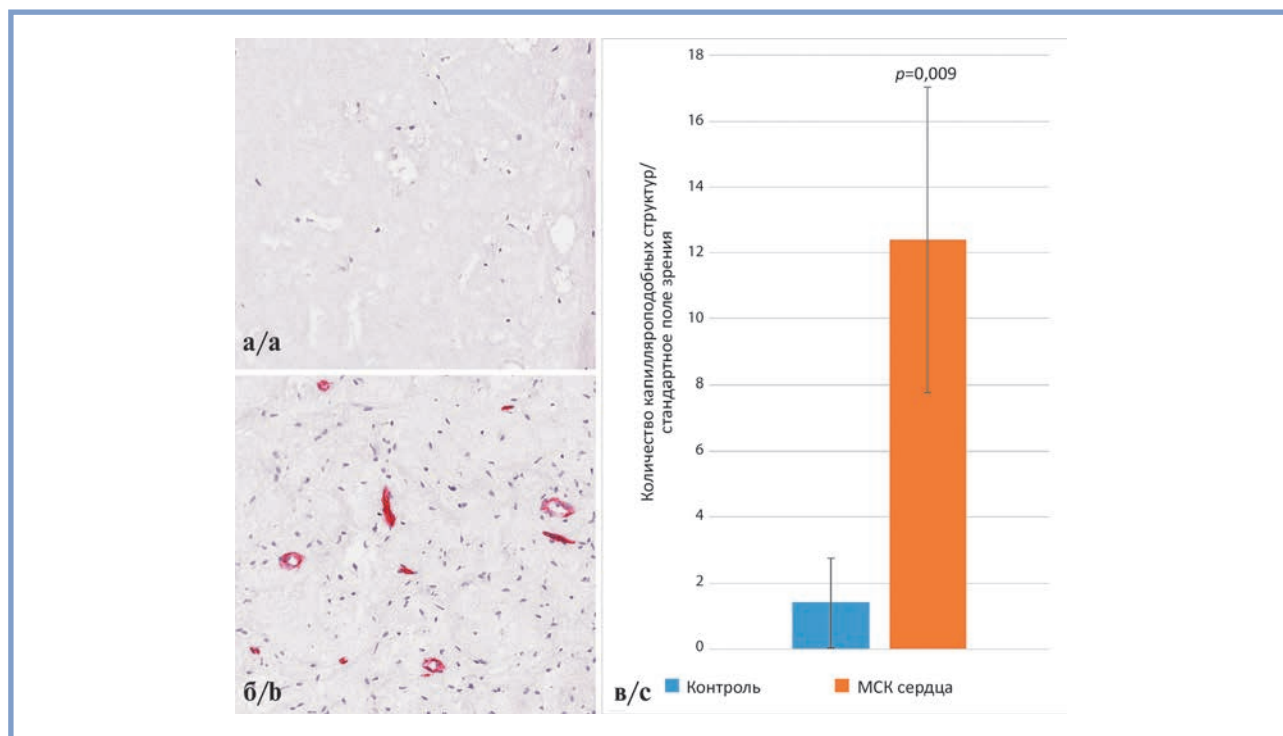
а, b — representative images of capillary-like structures formed by endothelial cells under the influence of control medium (a) and conditioned medium of cardiac MSCs (b); c, d — quantitative assessment of total length and cellularity of vascular network formed by endothelial cells under the influence of control medium and conditioned medium of cardiac MSCs.  $M \pm SD$  ( $n=9$ ). Scale bar: 500  $\mu$ m.

тировать элементы микроокружения и поддерживать сложный естественный рост клеток и их секреторный потенциал.

В данной работе мы исследовали секретом МСК сердца человека, полученных после этапа культивирования в составе сфероидов, и выполнили анализ его воздействия на ангиогенез на моделях *in vitro* и *in vivo*. Мы впервые показали: а) секретом МСК сердца, культивированных в виде сфероидов (кардиосфер), содержит значительное количество проангиогенных биологически активных соединений; б) секретом клеток МСК сердца, культивированных в виде сфероидов, способен усиливать миграцию и проангиогенное поведение клеток эндотелия *in vitro*; в) клетки кардиосфер способны активировать ангиогенез *in vivo*.

Ранее мы обнаружили, что использование этапа культивирования МСК сердца мыши в составе сфероидов вызывает усиление их прорепаративных характеристик: повышение экспрессии маркеров сосудистых прогениторных клеток (*Pdgfra*, *Kit*, *Vegfr1*) и факторов-регуляторов ангиогенеза (*Vegf*, *Fgf2*, *Angpt1*), а также повышение секреции проангиогенных факторов (ANGPT1, VEGF, CXCL16, PIGF-2) [6]. На основании этих данных мы предположили, что прохождение этапа 3D-культивирования может способствовать получению оптимизированной культуры кардиальных МСК, обладающих секретом с оптимальными проангиогенными свойствами. Действительно, мы обнаружили, что секре-

том кардиальных МСК богат ключевыми проангиогенными факторами, включая фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиопоэтин-1 (ANG1), плацентарный фактор роста (PIGF), интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), которые по отдельности или в комбинации способны усиливать миграцию эндотелиальных клеток и их способность к образованию капиллярноподобных структур. Эти данные хорошо согласуются с исследованиями других научных групп, утверждающих, что свойства МСК напрямую определяются условиями культивирования клеток, а репаративные свойства секрета могут быть скорректированы путем изменения 3D-топографии поверхности [26—28]. Хорошо известно, что для оптимизации секрета необходимо добиться уменьшения показателей гетерогенности клеточных популяций, обеспечить оптимальные показатели выживаемости и сохранить межклеточные взаимодействия, что достигается за счет использования этапа 3D-прекультивирования в трехмерных условиях с использованием самообразующихся структур (клеточные пласты [29—31], или сфероидов [32], или полимерных скэффолдов [33, 34]). Таким образом, терапевтический потенциал МСК и секретируемых ими факторов может быть таргетирован на целевое



**Рис. 5. МСК сердца стимулируют васкуляризацию Матригеля после его подкожной трансплантации.**

а, б — репрезентативные изображения срезов контрольного Матригеля (без клеток) и Матригеля с МСК сердца (14 дней после трансплантации); в — график количественной оценки количества CD31+ сосудов на срезах Матригеля (контрольного и Матригеля с МСК сердца).  $M \pm SD$  ( $n=5$ ). Масштабный отрезок 200 мкм.

**Fig. 5. Cardiac MSCs stimulate vascularization of Matrigel after its subcutaneous transplantation.**

a, b — representative images of control Matrigel (without cells) and Matrigel with cardiac MSCs (14 days after transplantation); c — quantitative assessment of the number of CD31+ vessels on Matrigel sections (control and Matrigel with cardiac MSCs).  $M \pm SD$  ( $n=5$ ). Scale bar: 200  $\mu$ m.

воздействие на определенные типы клеток в зависимости от условий культивирования и клеточного микроокружения. Действительно, в нашей работе подтверждена возможность стимулировать формирование сосудистых структур *in vivo* за счет трансплантации кардиальных МСК человека в 3D-микроокружение (Матригель), что в значительной степени связано с созданием градиента проангиогенных факторов роста, обеспечивающих миграцию и проангиогенное поведение клеток эндотелия.

В целом результаты проведенных исследований доказывают, что МСК сердца человека, полученные после этапа культивирования в составе сфероидов, обладают секре-

томом с проангиогенными характеристиками, действие которого направлено на клетки эндотелия и стимуляцию ангиогенеза. Полученные результаты создают основу для дальнейших исследований, направленных на разработку новых типов бесклеточных продуктов на основе секретомы клеток для лечения заболеваний ишемической природы.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 19-15-00384.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Communication and Signaling*. 2011;9:12. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-9-12>
- Kadri N, Amu S, Jacobaeus E, Boberg E, Le Blanc K. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease. *Cellular & Molecular Immunology*. 2023;20(6):613-625. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01022z>
- Lotfy A, AboQuella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023;14(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>
- Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chaubron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the Standardization of Mesenchymal Stem Cell Secretome-Derived Product Manufacturing for Tissue Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12594. <https://doi.org/10.3390/ijms241612594>
- Lino JB, Robert AW, Stimamiglio MA, de Aguiar AM. Comparative analysis of the potential of the secretomes of cardiac resident stromal cells and fibroblasts. *IUBMB Life*. 2023;75(3):196-206. <https://doi.org/10.1002/iub.2557>
- Vasilets YD, Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Parfenova EV. Culturing of Cardiac Cells in 3D Spheroids Modulates Their Expression Profile and Increases Secretion of Proangiogenic Growth Factors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(2):235-239. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05525-z>
- Дергилев К.В., Василец Ю.Д., Цоколаева З.И., Зубкова Е.С., Парфенова Е.В. Перспективы клеточной терапии инфаркта миокарда и сер-



- лечной недостаточности на основе клеток кардиосфер. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):111-120.
- Dergilev KV, Vasilets ID, Tsokolaeva ZI, Zubkova ES, Parfenova EV. Perspectives of cell therapy for myocardial infarction and heart failure based on cardiosphere cells. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):111-120. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000634>
8. Ashur C, Frishman WH. Cardiosphere-derived cells and ischemic heart failure. *Cardiology in Review*. 2018;26(1):8-21. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000173>
  9. Marbán E, Liao K. On the cellular origin of cardiosphere-derived cells (CDCs). *Basic Research in Cardiology*. 2022;117(1):12. <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00914x>
  10. Redgrave RE, Tual-Chalot S, Davison BJ, Singh E, Hall D, Amirrasouli MM, Gilchrist D, Medvinsky A, Arthur HM. Cardiosphere-Derived Cells Require Endoglin for Paracrine-Mediated Angiogenesis. *Stem Cell Reports*. 2017;8(5):1287-1298. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.04.015>
  11. Saha P, Kim MJ, Tulshyan A, Guo Y, Mishra R, Li D, Civin CI, Kaushal S, Sharma S. Hypoxia-inducible factor 1-alpha enhances the secretome to rejuvenate adult cardiosphere-derived cells. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023;165(2):e56-e65. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.07.015>
  12. Fujita A, Ueno K, Saito T, Yanagihara M, Kurazumi H, Suzuki R, Mikamo A, Hamano K. Hypoxic-conditioned cardiosphere-derived cell sheet transplantation for chronic myocardial infarction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;56(6):1062-1074. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz122>
  13. Pakzad KK, Tan JJ, Anderson S, Board M, Clarke K, Carr CA. Metabolic maturation of differentiating cardiosphere-derived cells. *Stem Cell Reports*. 2021;54:102422. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102422>
  14. Secco I, Barile L, Torrini C, Zentilin L, Vassalli G, Giacca M, Collesicorresponding C. Notch pathway activation enhances cardiosphere *in vitro* expansion. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(11):5583-5595. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13832>
  15. Lian W, Jia Y, Li L, Huang Z, Xu J. Generation of Induced Cardiospheres via Reprogramming of Mouse Skin Fibroblasts. *Current Protocols in Stem Cell Biology*. 2018;46(1):e59. <https://doi.org/10.1002/cpsc.59>
  16. Alexandrushkina N, Nimiritskiy P, Eremichev R, Popov V, Arbatskiy M, Danilova N, Malkov P, Akopyan Z, Tkachuk V, Makarevich P. Cell sheets from adipose tissue msc induce healing of pressure ulcer and prevent fibrosis via trigger effects on granulation tissue growth and vascularization. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5567. <https://doi.org/10.3390/ijms21155567>
  17. Baudin B, Bruneel A, Bosselut N, Vaubourdoille M. A Protocol for Isolation and Culture of Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Nature Protocols*. 2007;2(3):481-485. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.54>
  18. Beloglazova I, Zubkova E, Dergilev K, Goltseva Y, Parfyonova Y. New Insight on 2D *In Vitro* Angiogenesis Models: All That Stretches Is Not a Tube. *Cells*. 2022;11(20):3278. <https://doi.org/10.3390/cells11203278>
  19. Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Василец Ю.Д., Трактюев Д.О., Кульбицкий Б.Н., Парфенова Е.В. Роль рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в регуляции ангиогенных свойств Scα1+ васкулогенных клеток-предшественниц. *Общая реаниматология*. 2022;18(2):76-82.
  - Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Vasilets YD, Traktuev DO, Kulbitskiy NB, Parfenova EV. Role of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in the Regulation of Angiogenic Properties of Scα1+ Vasculogenic Progenitor Cells. *General Reanimatology*. 2022;18(2):76-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-76-82>
  20. Li TS, Cheng K, Malliaras K, Smith RR, Zhang Y, Sun B, Matsushita N, Blusztajn A, Terrovitis J, Kusuoaka H, Marbán L, Marbán E. Direct Comparison of Different Stem Cell Types and Subpopulations Reveals Superior Paracrine Potency and Myocardial Repair Efficacy with Cardiosphere-Derived Cells. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):942-953. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.11.029>
  21. Berger O, Gan X, Gujuluva C, Burns AR, Sulur G, Stins M, Way D, Witte M, Weinand M, Said J, Kim KS, Taub D, Graves MC, Fiala M. CXC and CC chemokine receptors on coronary and brain endothelia. *Molecular Medicine*. 1999;5(12):795-805.
  22. Salcedo R, Young HA, Ponce ML, Ward JM, Kleinman HK, Murphy WJ, Oppenheim JJ. Eotaxin (CCL11) induces *in vivo* angiogenic responses by human CCR3+ endothelial cells. *Journal of Immunology*. 2001;166(12):7571-7578. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.12.7571>
  23. Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J. Endothelial cell migration during angiogenesis. *Circulation Research*. 2007;100(6):782-794. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000259593.07661.1e>
  24. Lu X, Liu X, Zhong H, Zhang W, Yu S, Guan R. Progress on three-dimensional cell culture technology and their application. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2023;40(3):602-608. <https://doi.org/10.7507/1001-5515.202204062>
  25. Baptista LS, Silva KR, Jobeili L, Guillot L, Sigauo-Roussel D. Unraveling White Adipose Tissue Heterogeneity and Obesity by Adipose Stem/Stromal Cell Biology and 3D Culture Models. *Cells*. 2023;12(12):1583. <https://doi.org/10.3390/cells12121583>
  26. Wan H, Gu C, Gan Y, Wei X, Zhu K, Hu N, Wang P. Sensor-free and Sensor-based Heart-on-a-chip Platform: A Review of Design and Applications. *Current Pharmaceutical Design*. 2019;24(45):5375-5385. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190207170004>
  27. Gangadaran P, Oh EJ, Rajendran RL, Oh JM, Kim HM, Kwak S, Chung HY, Lee J, Ahn B-C, Hong CM. Three-dimensional culture conditioned bone marrow MSC secretome accelerates wound healing in a burn injury mouse model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;673:87-95. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.05.088>
  28. Di Stefano AB, Toia F, Urrata V, Trapani M, Montesano L, Cammarata E, Moschella F, Cordova A. Spheroids of adipose derived stem cells show their potential in differentiating towards the angiogenic lineage. *Gene*. 2023;878:147578. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147578>
  29. Dergilev KV, Shevchenko EK, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Zubkova ES, Boldyreva MA, Menshikov MYu, Ratner EI, Penkov D, Parfyonova YV. Cell sheet comprised of mesenchymal stromal cells overexpressing stem cell factor promotes epicardium activation and heart function improvement in a rat model of myocardium infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):1-20. <https://doi.org/10.3390/ijms21249603>
  30. Dergilev K, Tsokolaeva Z, Makarevich P, Beloglazova I, Zubkova E, Boldyreva M, Ratner E, Dyikanov D, Menshikov M, Ovchinnikov A, Ageev F, Parfyonova Ye. C-Kit cardiac progenitor cell based cell sheet improves vascularization and attenuates cardiac remodeling following myocardial infarction in rats. *BioMed Research International*. 2018;2018:3536854. <https://doi.org/10.1155/2018/3536854>
  31. Shevchenko EK, Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Molokotina YuD, Parfenova EV, Men'shikov MYu. Combination of Mesenchymal Stromal Cells and Cardiac Stem Cells in a Multilayer Cell Construct Promotes Activation of Notch Signaling and Initiation of Endothelial Differentiation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(4):548-552. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04390-7>
  32. Dergilev KV, Vasilets YD, Tsokolaeva ZI, Parfenova EV. Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF-β1) Regulates Assembly of Cardiac Spheroids. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;170(4):550-554. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05104-8>
  33. Bajaj P, Schweller RM, Khademhosseini A, West JL, Bashir R. 3D biofabrication strategies for tissue engineering and regenerative medicine. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2014;16:247-276. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071813-105155>
  34. Khorshidi S, Solouk A, Mirzadeh H, Mazinani S, Lagaron JM, Sharifi S, Ramakrishna S. A review of key challenges of electrospun scaffolds for tissue-engineering applications. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2016;10(9):715-738. <https://doi.org/10.1002/term.1978>

Поступила 29.09.2023

Received 29.09.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Accepted 23.11.2023

## Возможности использования системы удаленного мониторинга имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов для прогнозирования желудочковых тахикардий

© Г.С. ТАРАСОВСКИЙ<sup>1</sup>, Н.Б. ШЛЕВКОВ<sup>1</sup>, Т.В. ЕЖОВА<sup>2</sup>, Т.А. МАЛКИНА<sup>1</sup>, К.В. БЕЛИК<sup>3</sup>, Х.Ф. САЛАМИ<sup>1</sup>, В.Г. КИКТЕВ<sup>1</sup>, С.П. ГОЛИЦЫН<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ООО «Премиум Клиник-2», Московская область, Химки, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

В настоящее время система удаленного мониторинга (СУМ) рекомендована для более эффективного наблюдения за пациентами с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД).

**Цель исследования.** Изучить возможности использования СУМ для прогнозирования возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ) у пациентов с ИКД.

**Материал и методы.** В исследование включены 104 пациента (69 мужчин и 35 женщин, возраст 60±15 лет) с ишемической ( $n=73$ ) или неишемической кардиомиопатией, у которых за время наблюдения (медиана 41 мес) были зарегистрированы устойчивые приступы ЖТ ( $n=86$ ). За 1, 2 и 4 нед, а также за 3 мес до каждого эпизода ЖТ при помощи СУМ ИКД ретроспективно оценивались следующие параметры состояния больных: изменения ежедневной активности, динамика средних значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) днем и ночью, вариабельность сердечного ритма (SDNN), изменения процента предсердной и желудочковой стимуляции, наличие неустойчивых и/или устойчивых (>30 с) эпизодов ЖТ, приступов фибрилляции предсердий (ФП), а также эпизодов антитахикардической стимуляции/электрошоковой терапии. Методами однофакторного, ROC- и многофакторного анализов выявляли параметры СУМ, ассоциированные с возникновением двух типов устойчивых ЖТ: ЖТ с ЧСС до 180 уд/мин и так называемых быстрых ЖТ/ФЖ (фибрилляция желудочков) (ЖТ с ЧСС >180 уд/мин или ФЖ). В качестве группы контроля анализировали аналогичные параметры у пациентов без аритмических событий ( $n=80$ ).

**Результаты.** Тип ЖТ не имел значимой связи с возрастом и полом пациентов, этиологией кардиомиопатии, антиаритмической терапией и длительностью наблюдения, а также с параметрами СУМ. Предикторами любых устойчивых ЖТ являлись: 1) наличие ИКД-терапии в течение последних 3 мес; 2) наличие неустойчивой ЖТ за последние 3 мес; 3) наличие неустойчивой ЖТ за последние 7 сут; 4) увеличение средней ночной ЧСС на более чем 5 уд/мин в течение последних 7 сут; 5) наличие колебаний показателя SDNN за последние 7 сут. Выявление 3 из 5 вышеуказанных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТ с точностью 82% (чувствительность 90%, специфичность 76%).

**Заключение.** Разработан алгоритм, позволяющий прогнозировать возникновение устойчивых ЖТ при помощи СУМ ИКД. Полученные результаты могут быть использованы для своевременного назначения либо коррекции противоаритмической и иной терапии.

**Ключевые слова:** система удаленного мониторинга, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть.

### Информация об авторах:

Тарасовский Г.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2143-8912>

Шлевков Н.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-1860>

Ежова Т.В. — <https://orcid.org/0009-0004-0965-6775>

Малкина Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-8080>

Белик К.В. — <https://orcid.org/0000-0004-6396-0727>

Салами Х.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-9751-7767>

Киктев В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2628-3796>

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Автор, ответственный за переписку: Тарасовский Г.С. — e-mail: gena80@yandex.ru

### Как цитировать:

Тарасовский Г.С., Шлевков Н.Б., Ежова Т.В., Малкина Т.А., Белик К.В., Салами Х.Ф., Киктев В.Г., Голицын С.П. Возможности использования системы удаленного мониторинга имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов для прогнозирования желудочковых тахикардий. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):47–55. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901147>

## Prediction of ventricular tachyarrhythmias by using of remote monitoring system for implantable cardioverter-defibrillators

© G.S. TARASOVSKIY<sup>1</sup>, N.B. SHLEVKOV<sup>1</sup>, T.V. EZHOVA<sup>2</sup>, T.A. MALKINA<sup>1</sup>, K.V. BELIK<sup>3</sup>, H.F. SALAMI<sup>1</sup>, V.G. KIKTEV<sup>1</sup>, S.P. GOLITSYN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>LLC «PREMIUM CLINIC-2», Khimki, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

Currently, a remote monitoring system is recommended for more effective monitoring of patients with implanted cardioverter defibrillators (ICDs).

**Objective.** To analyze the feasibility of remote monitoring system for prediction of ventricular tachyarrhythmias in patients with ICD.

**Material and methods.** The study included 104 patients (69 men/35 women), aged 60±15 years with ischemic ( $n=73$ ) or non-ischemic cardiomyopathy and sustained VT ( $n=86$ ) throughout the follow-up period (median 41 months). We retrospectively assessed the following parameters 1, 2 and 4 weeks, as well as 3 months before each episode of VT using remote monitoring system: daily activity, mean heart rate, heart rate variability (SDNN), percentage of atrial and ventricular pacing, non-sustained and/or sustained (>30 sec) episodes of VT, atrial fibrillation and episodes of anti-tachycardia pacing/electroconvulsive therapy. Univariate, ROC and multivariate analyses identified the following parameters of remote monitoring system associated with VT: VT ≤180 beats/min and so-called «fast VT/VF» (VT >180 beats/min or ventricular fibrillation). The control group included patients without arrhythmic events ( $n=80$ ).

**Results.** VT type had no significant relationship with age and gender of patients, etiology of cardiomyopathy, antiarrhythmic therapy and follow-up, as well as parameters of remote monitoring system. Predictors of any VT: 1) ICD therapy within the last 3 months; 2) non-sustained VT over the past 3 months; 3) non-sustained VT over the past 7 days; 4) nighttime heart rate increase by more than 5 beats per minute during the last 7 days; 5) SDNN variations over the last 7 days. Identification of 3 out of 5 signs made it possible to predict VT with accuracy of 82% (sensitivity 90%, specificity 76%).

**Conclusion.** We developed an algorithm for prediction of VT using remote monitoring system. These results can be used for timely prescription or correction of antiarrhythmic and other therapy.

**Keywords:** remote monitoring system, implantable cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia, sudden cardiac death.

### Information about the authors:

Tarasovskiy G.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2143-8912>

Shlevkov N.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-1860>

Ezhova T.V. — <https://orcid.org/0009-0004-0965-6775>

Malkina T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-8080>

Belik K.V. — <https://orcid.org/0000-0004-6396-0727>

Salami H.F. — <https://orcid.org/0000-0001-9751-7767>

Kiktev V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2628-3796>

Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

**Corresponding author:** Tarasovskiy G.S. — e-mail: gena80@yandex.ru

### To cite this article:

Tarasovskiy GS, Shlevkov NB, Ezhova TV, Malkina TA, Belik KV, Salami HF, Kiktev VG, Golitsyn SP. Prediction of ventricular tachyarrhythmias by using of remote monitoring system for implantable cardioverter-defibrillators. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):47–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901147>

## Введение

Система удаленного мониторинга (СУМ) рекомендована для более эффективного наблюдения за пациентами с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) и устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) [1]. СУМ — метод, основанный на использовании специального монитора, осуществляющего беспроводной опрос имплантированного устройства и передающего информацию на сервер, что дает врачу возможность изучить полученные данные удаленно при помощи сети Интернет. Дистанционная передача информации в рамках СУМ значительно сокращает время диагностики аритмических событий, что особенно важно у пациентов, относящихся к высоко-

му риску внезапной сердечной смерти (ВСС). В то же время возможность использования показателей СУМ для прогнозирования возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ) не исследована. Целью настоящей работы было изучить возможности прогнозирования возникновения устойчивых ЖТ при помощи СУМ у пациентов с ИКД и СРТ-Д.

## Материал и методы

### Характеристика исследуемой группы пациентов

В исследование, одобренное локальным Этическим комитетом, были включены 104 пациента (78 мужчин и 26 женщин в возрасте 60±15 лет) с ишемической ( $n=73$ ) или

Таблица 1. Характеристика групп

Table 1. Patient characteristics

Параметр	Пациенты с ЖТ (n=63)	Пациенты без ЖТ (n=41)
Возраст пациентов, годы	59 (±15)	62 (±14)
Пол, м/ж	43/20	26/15
Первичная профилактика ВСС, n (%)	30 (48)	28 (68)
Вторичная профилактика ВСС, n (%)	33 (52)	13 (32)
ИКД, n (%)	52 (82)	31 (76)
СРТ-Д, n (%)	11 (18)	10 (24)
ПИКС, n (%)	45 (71)	28 (68)
ДКМП, n (%)	18 (29)	13 (32)
ФВ, %	39 (±5)	40 (±5)
Пароксизмальная МА, n (%)	27 (43)	20 (49)
БЛНПГ, n (%)	19 (30)	16 (39)

Примечание. Здесь и далее: ЖТ — желудочковая тахикардия; ВСС — внезапная сердечная смерть; ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибрилятор; СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилятора; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФВ — фракция выброса; МА — мерцательная аритмия; БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса.



Рис. 1. Система удаленного мониторинга имплантированных устройств.

Fig. 1. Remote monitoring system for implantable devices.

неишемической (n=31) кардиомиопатией, которые находились под наблюдением ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России с 2013 по 2023 г. Критерием включения в исследование являлось наличие ранее имплантированных ИКД/СРТ-Д для первичной (n=58) или вторичной (n=46) профилактики ВСС, оснащенных СУМ. Все пациенты перед имплантацией устройств находились на оптимальной медикаментозной терапии согласно имеющимся рекомендациям (табл. 1).

У 63 пациентов за время наблюдения (30–56 мес, в среднем 41 мес) было зарегистрировано 86 устойчивых эпизодов ЖТ, потребовавших обоснованной терапии имплантированным устройством. При этом в 44 случаях регистрировались ЖТ с ЧСС <180 уд/мин (группа «ЖТ»), а в 42 — ЖТ с ЧСС >180 уд/мин, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ) — группа «быстрые ЖТ/ФЖ». Был выполнен ретроспективный анализ данных, полученных при помощи СУМ фирмы «Medtronic — CareLink system» (Min-

neapolis, MN, США). Принципы работы СУМ представлены на рис. 1.

Согласно протоколу исследования, в анализ брался каждый документированный в СУМ устойчивый приступ ЖТ/ФЖ, который был купирован ИКД-терапией, включающей антитахикардическую стимуляцию (АТС) и/или нанесение шока ИКД (рис. 2). Минимальный период между приступами ЖТ/ФЖ составил 3 мес. Для каждого случая, взятого для анализа, за 1, 2, 4 нед, а также за 3 мес до приступа ЖТ/ФЖ ретроспективно оценивали состояние больных по нижеперечисленным параметрам, полученным из протоколов СУМ:

- изменение суммарного времени ежедневной физической активности (на 10 мин и более);
- динамика средних значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) днем и ночью (на 5 уд/мин и более);
- изменение среднесуточной вариабельности сердечного ритма (изменение значения параметра стандартного



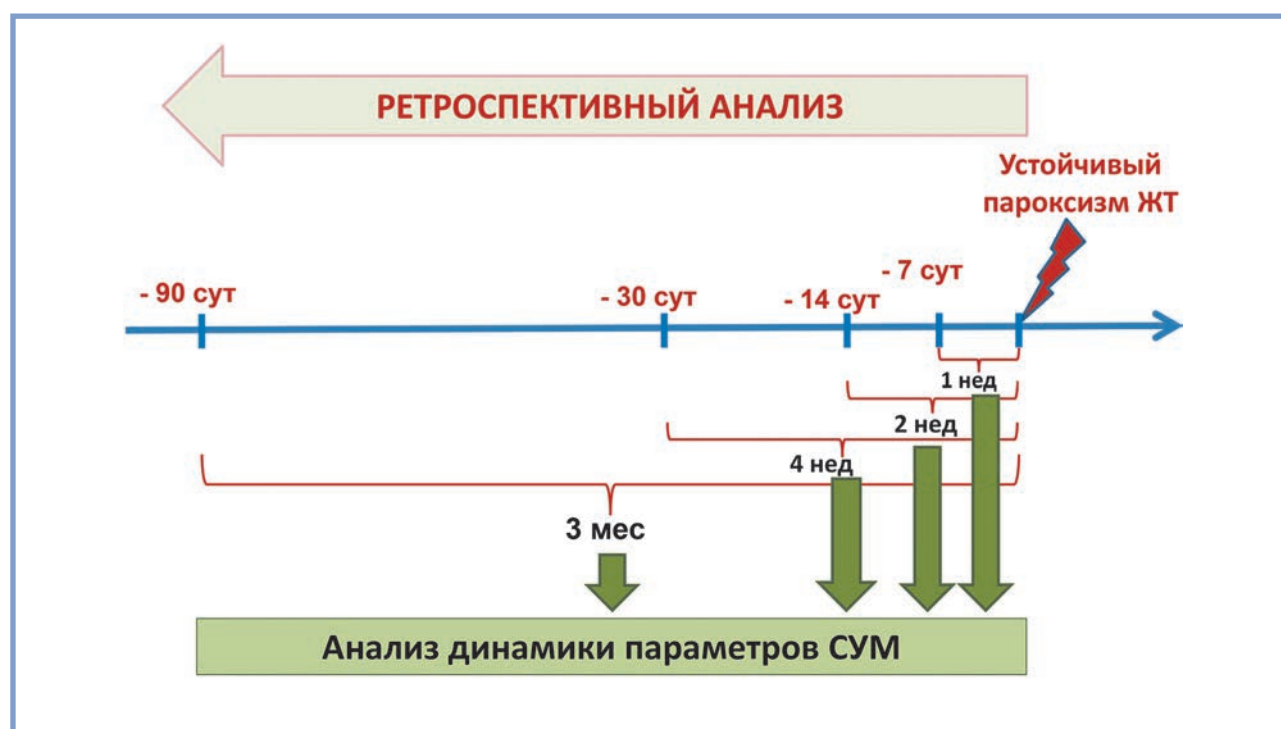


Рис. 2. Принцип анализа параметров СУМ, предшествующих устойчивому пароксизму ЖТ.

Fig. 2. Analysis of parameters preceding paroxysmal ventricular tachycardia.

отклонения средних интервалов RR (SDNN) на 10 мс и более);

- изменение процента предсердной, желудочковой и бивентрикулярной стимуляции (на 5% и более в сутки);
- наличие неустойчивых и/или устойчивых (>30 с) эпизодов ЖТ;
- наличие устойчивых пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) — для пациентов с отсутствием хронической ФП;
- наличие эпизодов обоснованного применения антитахикардической стимуляции желудочков или электрошоковой терапии.

При формировании контрольной группы (группа «Без ЖТ») аналогичные параметры оценивали у пациентов без устойчивых приступов ЖТ. В эту группу был включен 41 пациент. Точки отсчета для ретроспективного анализа выбирались случайным образом. Пациенты с длительным сроком наблюдения (более 24 мес) могли быть взяты в контрольную группу повторно, но не чаще, чем 1 раз за 12 мес наблюдения. Таким образом, в исследование было включено 80 анализируемых эпизодов без ЖТ (рис. 3).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов программ Statistica 12,0 и SPSS 26,0. Для определения факторов, ассоциированных с возникновением ЖТ, применялся трехэтапный статистический анализ данных. Значения изучаемых параметров представлены в виде медиан и интерквартильного размаха: 25-й и 75-й перцентили. Методом однофакторного анализа (критерий Манна—Уитни для непрерывных величин и двусторонний тест Фишера для дискретных величин) определялись показатели, имеющие статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсут-

ствием ЖТ. За уровень статистической значимости принят показатель  $p < 0,05$ . При последующем ROC-анализе (*Receiver Operating Characteristic*) признаков, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, определялись наиболее сильные диагностические признаки и их «отрезные» значения. При помощи многофакторного логистического регрессионного анализа определялись независимые признаки, предрасполагающие к возникновению ЖТ.

## Результаты

### Однофакторный анализ параметров СУМ между группами с наличием и отсутствием ЖТ

По результатам однофакторного анализа тип ЖТ не имел значимой связи с возрастом и полом пациентов, этиологией кардиомиопатии, антиаритмической терапией, длительностью наблюдения и большинству параметров СУМ. В то же время группы «ЖТ» и «Быстрая ЖТ/ФЖ» различались между собой лишь по частоте встречаемости неустойчивых ЖТ (НУЖТ) за 3 мес до события (табл. 2). При этом было выявлено 18 статистически значимых различий между группами «ЖТ» и «Без ЖТ», а также 19 — между группами «Быстрая ЖТ/ФЖ» и «Без ЖТ». В частности, перед обоими типами ЖТ отмечалось увеличение средней ЧСС в ночное время на 5 уд/мин и более за 1, 2 и 4 нед до аритмического приступа, тогда как увеличение средней ЧСС в дневные часы регистрировалось за 1 нед до ЖТ. Интересно, что всем типам ЖТ предшествовали особенности вариабельности ритма сердца в виде колебаний показателя SDNN на

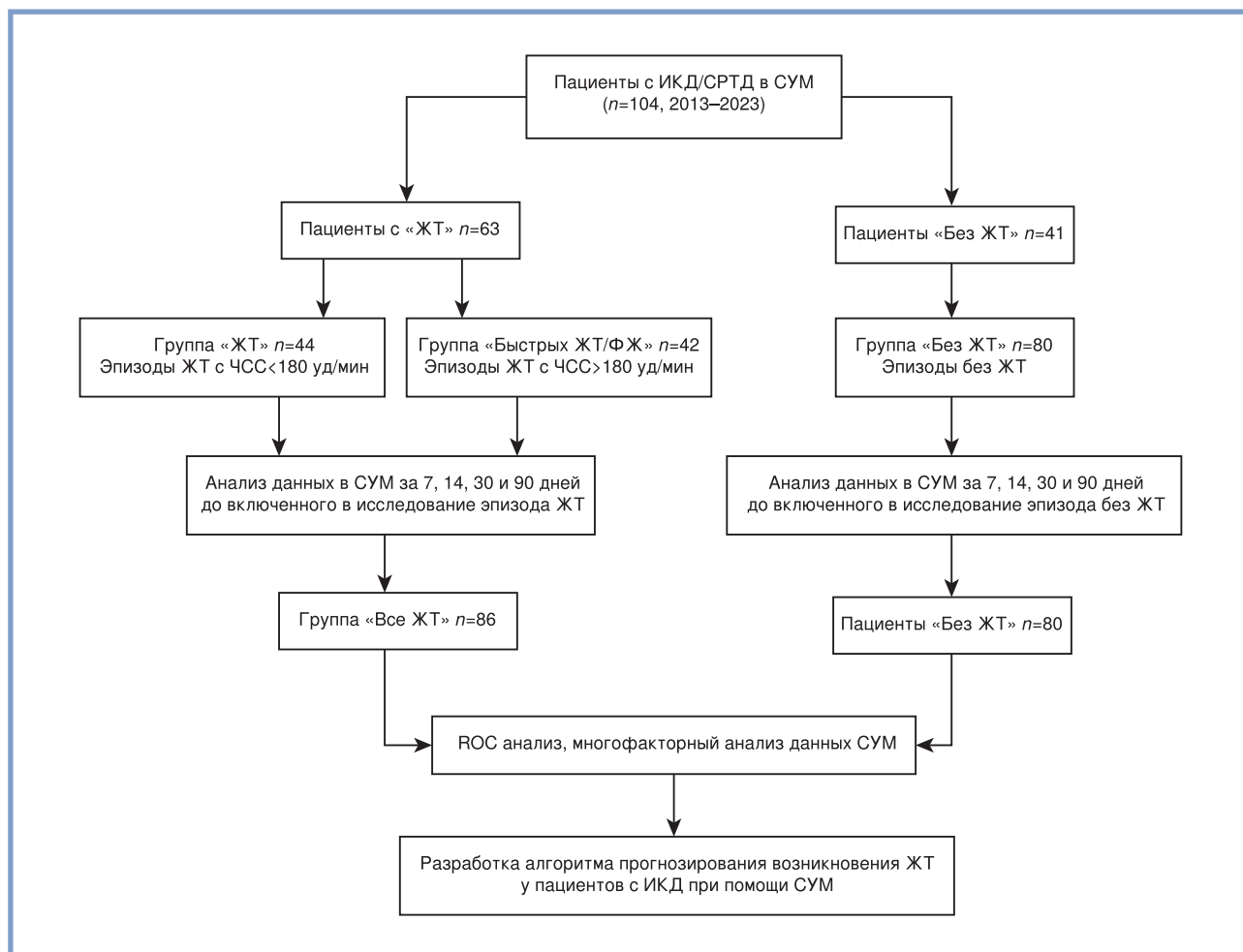


Рис. 3. Дизайн исследования.

Fig. 3. Study design.

10 мс и более, но только за 1 нед до устойчивой ЖТ. Наличие НУЖТ во всех временных интервалах предрасполагало к возникновению обоих типов устойчивых ЖТ. Точно также пациенты с обоими типами ЖТ отличались от группы контроля более частым наличием во всех 4 временных интервалах, предшествующих аритмическому событию, эпизодов антитахистимуляции или нанесенного шока для купирования устойчивого пароксизма ЖТ. Такие параметры СУМ, как изменение процента предсердной, желудочковой и бивентрикулярной стимуляции, не показали четкой связи с возникновением ЖТ.

#### Сравнение диагностической ценности параметров в СУМ для объединенной группы пациентов с ЖТ (результаты ROC-анализа)

Отсутствие значимых различий между группами пациентов «ЖТ» и «Быстрые ЖТ/ФЖ» по результатам однофакторного анализа явилось основанием для их объединения в общую группу пациентов «Все ЖТ» ( $n=86$ ). По результатам ROC-анализа общей группы пациентов, наибольшее значение площади под ROC-кривой (0,680) среди всех сопоставляемых показателей дневной и ночной ЧСС являлось

увеличение средней ЧСС ночью на  $\geq 5$  уд/мин — за 7 сут до ЖТ (чувствительность 46%, специфичность 90%) (рис. 4).

Другими наиболее ценными диагностическими признаками, предрасполагающими к возникновению ЖТ, являлись: регистрация НУЖТ за 90 сут до аритмического события (площади под ROC-кривой 0,665, чувствительность 55%, специфичность 78%) (рис. 5), а также снижение суточной активности пациента  $< 5,4$  ч/сут за 30 дней до развития ЖТ (площади под ROC-кривой 0,678, чувствительность 36%, специфичность 90%) (рис. 6).

#### Определение независимых СУМ-признаков, свойственных объединенной группе пациентов с ЖТ (результаты многофакторного анализа)

По результатам многофакторного анализа независимыми признаками, ассоциированными с возникновением устойчивых ЖТ являлись:

- 1) наличие ИКД-терапии в течение последних 3 мес;
- 2) наличие эпизодов неустойчивой ЖТ за последние 3 мес;
- 3) наличие эпизодов неустойчивой ЖТ за последние 7 сут;
- 4) увеличение средней ночной ЧСС на более чем 5 уд/мин в течение последних 7 сут;

Таблица 2. Параметры СУМ, ассоциированные с разными ЖТ (однофакторный анализ)

Table 2. Parameters of remote monitoring system associated with various ventricular tachyarrhythmias (univariate analysis)

Время перед событием	Параметры СУМ	Тип аритмического события		Группа без ЖТ (n=80)
		быстрая ЖТ/ФЖ (n=42)	ЖТ (n=44)	
3 мес	Устойчивая ЖТ, купированная терапией ИКД, % случаев	24*	42*	0
	Наличие неустойчивой ЖТ, % случаев	41**	67*	22
	Средняя активность пациента, ч/сут	2,8*	3,9	4,0
1 мес	Средняя активность пациента, ч/сут	2,7*	3,5*	5,0
	Увеличение средней ЧСС ночью на 5 уд/мин, % случаев	45*	44*	12
	Устойчивая ЖТ, купированная терапией ИКД, % случаев	17*	35*	0
2 нед	Наличие неустойчивой ЖТ, % случаев	36*	54*	10
	Эпизоды устойчивой ФП до события, % случаев	26*	14*	0
	Средняя активность пациента, ч/сут	2,5*	3,0*	4,3
1 нед	Увеличение средней ЧСС ночью на 5 уд/мин, % случаев	43*	37*	17
	Устойчивая ЖТ, купированная терапией ИКД, % случаев	17*	28*	0
	Наличие неустойчивой ЖТ, % случаев	33*	42*	10
	Увеличение средней ЧСС днем на 5 уд/мин, % случаев	33*	47*	15
	Увеличение средней ЧСС ночью на 5 уд/мин, % случаев	43*	49*	10
	Изменения средней SDNN на 10 мс, % случаев	83*	85*	55
	Наличие неустойчивой ЖТ, % случаев	24*	30*	5
Средняя активность пациента, ч/сут	2,9*	3,6*	4,1	
Устойчивая ЖТ, купированная терапией ИКД, % случаев	14*	26*	0	
Эпизоды устойчивой ФП до события, % случаев	26*	19*	0	

Примечания. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Без ЖТ»; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении между группами «ЖТ» и «Быстрая ЖТ/ФЖ».

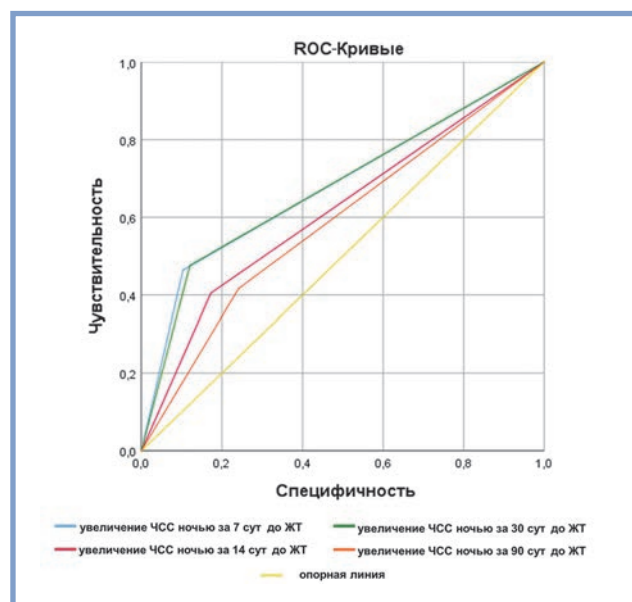


Рис. 4. Сопоставление диагностической ценности значений ночной ЧСС в различные временные интервалы, предшествующие возникновению ЖТ (результаты ROC-анализа).

Fig. 4. Diagnostic value of nighttime heart rate at various time intervals preceding VT (ROC analysis).

5) наличие колебаний показателя SDNN  $> 10$  мс за последние 7 сут.

Выявление 3 из 5 вышеуказанных признаков позволяло прогнозировать возникновение устойчивых ЖТ с точ-

ностью 82% (чувствительность 90%, специфичность 76%). По результатам работы был создан алгоритм прогнозирования приступов ЖТ у пациентов с ИКД/СРТ-Д при помощи СУМ (рис. 7).

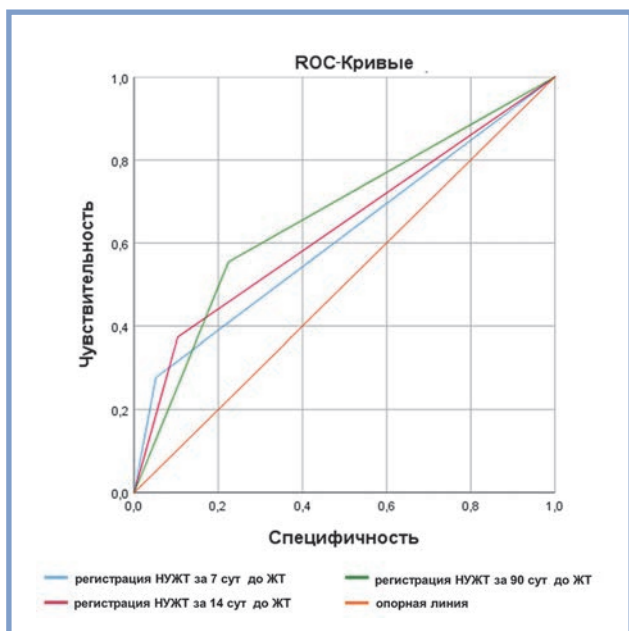
## Обсуждение

### Устойчивая ЖТ, купированная ИКД

Наличие документированной устойчивой ЖТ у пациентов с различным органическим поражением сердца является известным фактором повышенного риска ВСС вследствие рецидивов ЖТ. Этот факт лег в основу имплантации противоаритмических устройств для вторичной профилактики ВСС [2]. Ранее выполненное исследование К. Kuck и соавт. показало, что профилактическая абляция устойчивой ЖТ способна значительно продлевать время до рецидива ЖТ у пациентов с ишемической кардиопатией [3].

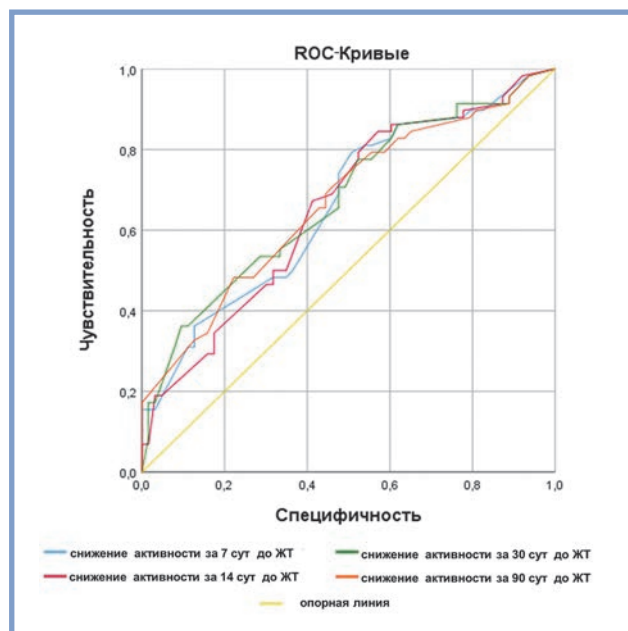
### Неустойчивые ЖТ

По результатам нашей работы, другим показателем СУМ, предрасполагавшим к возникновению устойчивых ЖТ, стало наличие НУЖТ. Хотя некоторые исследования показали, что НУЖТ не увеличивает риск ВСС и общей смертности [4], большинство работ по оценке факторов риска возникновения ВСС и/или устойчивой ЖТ определило НУЖТ в качестве независимого фактора этих неблагоприятных событий [5–8]. Полностью созвучными нашим результатам являются данные исследования Y. Zhou



**Рис. 5.** Сопоставление диагностической ценности признака «Наличие неустойчивых ЖТ» в различные временные интервалы, предшествующие возникновению устойчивых ЖТ (результаты ROC-анализа).

**Fig. 5.** Diagnostic value of non-sustained VT at various time intervals preceding sustained VT (ROC analysis).



**Рис. 6.** Сопоставление диагностической ценности значений признака «Длительность активности пациента» в различные временные интервалы, предшествующие возникновению ЖТ (результаты ROC-анализа).

**Fig. 6.** Diagnostic value of duration of patient activity in various time intervals preceding VT (ROC analysis).

и соавт., показавших, что почти у  $1/4$  пациентов с обоснованными срабатываниями ИКД в течение 3 сут до ЖТ регистрировались НУЖТ, а еще у каждого 5-го пациента НУЖТ встречались за 21 день до аритмического события [9]. Можно выделить два наиболее вероятных механизма патогенетической взаимосвязи между наличием НУЖТ и устойчивыми приступами ЖТ. Прежде всего, наличие НУЖТ может указывать на более выраженную электрическую неоднородность миокарда, что чаще встречается при тяжелом и/или прогрессирующем его структурном поражении. Кроме того, частая и множественная желудочковая эктопическая активность являются основными триггерными факторами устойчивых ЖТ. В связи с этим немаловажной является своевременная коррекция лекарственной терапии и электролитного дисбаланса, а у пациентов с ишемической болезнью сердца — реваскуляризация миокарда вместе с оптимизацией параметров программирования ИКД, что способно снизить вероятность не только НУЖТ, но и устойчивых ЖТ [10].

### Повышение ночной ЧСС

В нашей работе была выявлена тенденция к увеличению значений ночной ЧСС у исследованных пациентов за 1 нед до возникновения устойчивой ЖТ. По аналогии с нашими результатами в исследовании Sh. Zhao и соавт. было показано, что за 30 дней до события повышение ночной ЧСС на 4 уд/мин и более было связано не только с повышенной вероятностью развития ЖТ, но и с увеличением риска смерти от всех причин у пациентов с ИКД [11]. Ряд предшествовавших исследований также показал связь между изменениями ЧСС и возникновением ЖТ, ФЖ и ВСС

пациентов. Так, А. Younis и соавт. показали, что значения среднесуточной ЧСС  $>75$  уд/мин ассоциированы с увеличением риска частых рецидивов устойчивых ЖТ/ФЖ у пациентов с ИКД [7].

Как известно, ЧСС доминирующим образом контролируется вегетативной нервной системой, и увеличение ночной ЧСС может говорить о дисбалансе в ее работе: увеличении тонуса симпатической и/или снижении тонуса парасимпатической нервной системы. И то и другое связано с более высоким риском возникновения ЖТ и ВСС, особенно в ранние утренние часы [12].

### Лабильность SDNN

Интересным результатом нашей работы явилось то, что одним из независимых маркеров повышенного риска ЖТ были колебания значений SDNN, являющегося одним из временных параметров variability ритма сердца (ВРС). По мнению ряда исследователей, показатели ВРС позволяют не только более точно, чем значения суточной ЧСС, изучать вегетативную регуляцию сердечной деятельности, но и прогнозировать возникновение ЖТ и ВСС [13, 14]. Влияние ВРС на возникновения ЖТ ранее неоднократно изучалось. Так, в работе Y. Shirakawa и соавт. более высокая разность от исходного уровня значений SDNNi и  $\min \Delta SDNNi$  за 7 и 28 сут до возникновения ЖТ были значимыми фактором, располагающим к повторным рецидивам желудочковых аритмических событий [14]. Перспективным считается изучение других показателей ВРС для выявления пациентов с более высоким риском рецидивов ЖТ/ФЖ и ВСС. В работе L. Daniłowicz-Szymańska и соавт. было показано значение таких показателей,



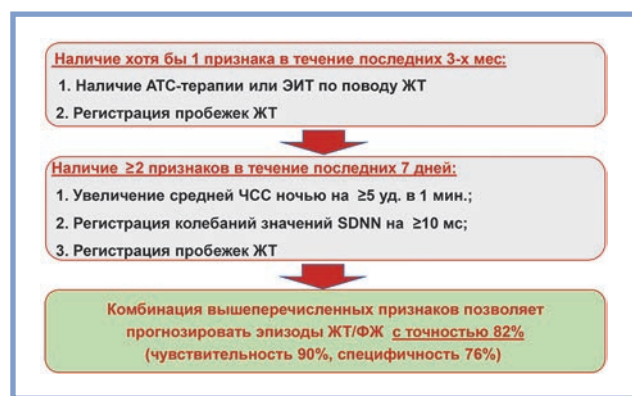


Рис. 7. Алгоритм прогнозирования возникновения ЖТ у пациентов с ИКД при помощи СУМ.

АТС — антитахистимуляция; ЭИТ — электроимпульсная терапия; ЖТ — желудочковые тахикардии; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФЖ — фибрилляция желудочков.

Fig. 7. Algorithm for prediction of VT in patients with ICD.

как микровольтная альтернатива Т-волны (MTWA), спонтанная барорефлекторная чувствительность (BRS) и низкочастотная амплитуда нормализованных интервалов RR (LFnu) в выявлении пациентов с относительно низким риском злокачественных желудочковых аритмий среди пациентов с ишемической систолической дисфункцией левого желудочка. Для этой группы пациентов имплантация ИКД может быть безопасно отложена [13].

Все эти исследования указывают на то, что показатели ВРС являются неинвазивными индикаторами сбалансированной работы вегетативной нервной системы и могут быть также полезны для оценки риска возникновения ЖТ и ВСС.

## Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный характер, а также гетерогенная груп-

па включенных пациентов (по этиологии структурного заболевания сердца, по степени дисфункции миокарда левого желудочка). Нестандартизированный анализ полученных протоколов СУМ.

## Заключение

Независимыми факторами, ассоциированными с возникновением устойчивых ЖТ, являлись следующие параметры в СУМ: 1) наличие эпизодов ИКД-терапии в течение последних 3 мес до развития аритмического события; 2) наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за последние 3 мес; 3) наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за последние 7 дней; 4) увеличение средней ночной ЧСС более чем на 5 уд/мин в течение последних 7 сут; 5) наличие колебаний показателя SDNN за последние 7 сут. Выявление 3 из 5 вышеуказанных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТ/ФЖ с точностью 82% (чувствительность 90%, специфичность 76%).

Разработан алгоритм, позволяющий заблаговременно прогнозировать возникновение устойчивых ЖТ при помощи системы удаленного мониторинга ИКД/СРТ-Д. Полученные результаты могут быть использованы для своевременного назначения либо коррекции противоаритмической терапии.

Перспективы дальнейших исследований применения СУМ для прогнозирования возникновения ЖТ видятся в создании более совершенных алгоритмов, максимально учитывающих индивидуальные особенности пациентов (этиологию, значение ФВ ЛЖ и др.) и в режиме реально-го времени мониторирующих наиболее значимые параметры СУМ с возможностью своевременного оповещения лечащего врача и пациента об их изменениях, указывающих на повышенный риск возникновения или рецидива ЖТ.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Slotwiner D, Varma N, Akar J, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, Galizio NO, Glotzer TV, Leahy RA, Love CJ, McLean RC, Mittal S, Morichelli L, Patton KK, Raitt MH, Ricci RP, Rickard J, Schoenfeld MH, Serwer GA, Shea J, Varosy P, Verma A, Yu CM. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2015;12:e69-100. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.05.008>
- Ursaru AM, Petris AO, Costache II, Nicolae A, Crisan A, Tesloianu ND. Implantable Cardioverter Defibrillator in Primary and Secondary Prevention of SCD-What We Still Don't Know. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(4):120. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040120>
- Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacréz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9708):31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61755-4)
- Yokoshiki H, Shimizu A, Mitsuhashi T, Furushima H, Sekiguchi Y, Manaka T, Nishii N, Ueyama T, Morita N, Okamura H, Nitta T, Hirao K, Okumura K; Members of the Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) Committee of the Japanese Heart Rhythm Society. Prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients receiving cardiac resynchronization therapy for primary prevention: analysis of the Japan cardiac device treatment registry database. *Journal of Arrhythmia*. 2018;34(2):139-147. <https://doi.org/10.1002/joa3.12023>
- Clementy N, Bisson A, Challal F, Andre C, Pierre B, Fauchier L, Babuty D. Nonsustained ventricular tachycardia at the time of implantation predicts appropriate therapies on rapid ventricular arrhythmia in primary prevention patients with nonischemic cardiomyopathy: Results from the Very-High-Rate Registry. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3:1338-1339. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.04.016>
- Makimoto H, Zielke S, Clasen L, Lin T, Gerguri S, Müller P, Schmidt J, Bejinariu A, Kurt M, Brinkmeyer C, Stern M, Kelm M, Fürnkranz A. Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients. *European Journal of Medical Research*. 2020;25:5. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-0401-x>
- Younis A, Goldberger JJ, Kutuyifa V, Zareba W, Polonsky B, Klein H, Aktas MK, Huang D, Daubert J, Estes M, Cannom D, McNitt S, Stein K, Goldenberg I. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *European Heart Journal*. 2021;42(17):1676-1684. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1057>

8. Xie E, Mayer K, Capps MF, Barth AS, Love CJ, Coronel R, Ashikaga H. Mechanism of spontaneous initiation of ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(9):2415-2424. <https://doi.org/10.1111/jce.14648>
9. Zhou Y, Zhao Sh, Chen K, Hua W, Su Y, Chen S, Liang Z, Xu W, Zhang S. Predictive value of rapid-rate non-sustained ventricular tachycardia in the occurrence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;57(3):473-480. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00557-4>
10. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, Wilkoff BL. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm*. 2020;17:e220-e228. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.034>
11. Zhao Sh, Chen K, Su Ya, Hua W, Pu J, Li H, Dai Y, Tang M, Fan X, Zhao Y, Zheng X, Cai C, Li Z, Zhang S. The role of variability in night-time mean heart rate on the prediction of ventricular arrhythmias and all-cause mortality in implantable cardioverter defibrillator patients. *Europace*. 2015;17:ii76-ii82. <https://doi.org/10.1093/europace/euv209>
12. Black N, D'Souza A, Wang Y, Piggins H, Dobrzynski H, Morris G, Boyett MR. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):298-307. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.026>
13. Daniłowicz-Szymanowicz L, Kaufmann D, Rozwadowska K, Kempa M, Lewicka E, Raczak G. Microvolt T-wave alternans and autonomic nervous system parameters can be helpful in the identification of low-arrhythmic risk patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196812>
14. Shirakawa Yu, Niwano Sh, Saito D, Sato T, Matsuura G, Arakawa Y, Kobayashi S, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Kishihara J, Fukaya H, Ako J. Prediction of Lethal Arrhythmic Events Through Remote Monitoring Using Heart Rate Variability Analysis in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator. *International Heart Journal*. 2020;61:927-935. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-152>

Поступила 17.10.2023  
Received 17.10.2023  
Принята к публикации 15.01.2024  
Accepted 15.01.2024

## Годичные результаты коронарного шунтирования на работающем сердце при диффузном поражении коронарных артерий

© Е.А. БОРЗОВ, Р.С. ЛАТЫПОВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, И.В. БУРМИСТРОВА, С.К. КУРБАНОВ, А.А. ШИРЯЕВ

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

### Резюме

Пациенты с диффузным коронарным атеросклерозом чаще имеют осложненный коморбидный статус и высокий риск хирургического лечения, в таком случае отказ от использования искусственного кровообращения (ИК) может сопровождаться лучшими клиническими результатами.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка результатов коронарного шунтирования (КШ) при диффузном поражении коронарных артерий (КА) с использованием ИК и на работающем сердце.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены больные с диффузным поражением КА, перенесшие операцию КШ в период с 2018 по 2021 г. Большинство больных оперированы с использованием ИК ( $n=822$ ), остальные — на работающем сердце ( $n=97$ ). Сформированы 2 группы с помощью псевдорандомизации, в каждой по 97 больных. Выполнен сравнительный анализ госпитальных и годовых результатов. Медиана наблюдения составила 14 (12; 22) мес.

**Результаты.** Основные клиничко-демографические параметры у исследуемых групп были сопоставимы. Большинство больных, включенных в исследование, — мужчины (79,4 и 77,3% для групп соответственно), средний возраст пациентов составил  $64,3 \pm 8,7$  и  $64,4 \pm 7,5$  года. При анализе госпитальных результатов частота летального исхода, больших сердечно-сосудистых событий и других осложнений сопоставима. Единственным различием в двух группах было более длительное пребывание больных, перенесших операцию в условиях ИК, в отделении реанимации (48 [28; 50] ч против 24 [24; 48] ч,  $p < 0,001$ ) и в стационаре в целом (11,0 [9,0; 13,0] сут против 8,0 [6,5; 9,0] сут,  $p < 0,001$ ). В течение 1 года после операции смертность была сопоставима (2,2% против 2,2%), развития инфаркта миокарда не зарегистрировано ни в одной из групп. В группе больных, перенесших операцию на работающем сердце, несколько чаще регистрировался возврат стенокардии (10,9% против 6,7%) без статистически значимых различий.

**Заключение.** Результаты КШ на работающем сердце у больных с диффузным поражением КА не уступают более распространенному варианту вмешательства на остановленном сердце. Проведение КШ на работающем сердце у больных с диффузным поражением КА возможно при благоприятной коронарной анатомии, использовании микрохирургической техники и соответствующем опыте хирурга.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, диффузное поражение коронарных артерий.

### Информация об авторах:

Борзов Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4957-5182>

Латыпов Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1652-7232>

Васильев В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

Бурмистрова И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0445-6219>

Курбанов С.К. — <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Борзов Е.А. — e-mail: borzov-egor94@yandex.ru

### Как цитировать:

Борзов Е.А., Латыпов Р.С., Васильев В.П., Бурмистрова И.В., Курбанов С.К., Ширяев А.А. Годичные результаты коронарного шунтирования на работающем сердце при диффузном поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):56–63. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901156>

## One-year outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting in diffuse coronary atherosclerosis

© Е.А. BORZOV, R.S. LATYPOV, V.P. VASILIEV, I.V. BURMISTROVA, S.K. KURBANOV, A.A. SHIRYAEV

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with diffuse coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** A retrospective study enrolled patients with diffuse CAD, who underwent CABG between 2018 and 2021. Most ones underwent on-pump surgery ( $n=822$ ), others — off-pump CABG ( $n=97$ ). Patients were divided into comparable groups (97 ones in each group) using propensity match scoring. We compared in-hospital and one-year outcomes. The median follow-up was 14 (12; 22) months.

**Results.** Baseline clinical and demographic parameters were comparable in both groups. Men prevailed (79.4% and 77.3%, respectively). Mean age was  $64.3\pm 8.7$  and  $64.4\pm 7.5$  years, respectively. In-hospital mortality and incidence of major cardiovascular events and other complications were similar. Length of ICU-stay (48 (28; 50) vs 24 (24; 48) hours,  $p<0.001$ ) and hospital-stay (11.0 (9.0; 13.0) vs 8.0 (6.5; 9.0) days,  $p<0.001$ ) was greater after on-pump CABG. One-year mortality (2.2% vs 2.2%) was comparable. Myocardial infarction was not registered in both groups in a year after surgery. Recurrence of angina was more common after off-pump CABG (10.9% vs 6.7%) without significant difference.

**Conclusion.** Outcomes after off-pump CABG were not worse than after on-pump surgery. Off-pump CABG can be performed in patients with favorable coronary anatomy. Microsurgical technique and adequate surgical experience are essential.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, cardiopulmonary bypass, diffuse coronary atherosclerosis.

#### Information about the authors:

Borzov E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4957-5182>

Latypov R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1652-7232>

Vasiliev V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

Burmistrova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0445-6219>

Kurbanov S.K. — <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>

Shiryaev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>

**Corresponding author:** Borzov E.A. — e-mail: [borzov-egor94@yandex.ru](mailto:borzov-egor94@yandex.ru)

#### To cite this article:

Borzov EA, Latypov RS, Vasiliev VP, Burmistrova IV, Kurbanov SK, Shiryaev AA. One-year outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting in diffuse coronary atherosclerosis. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):56–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901156>

## Введение

В настоящее время операция коронарного шунтирования (КШ) на работающем сердце рассматривается как равнозначная альтернатива хирургическому вмешательству с использованием искусственного кровообращения (ИК) в общей группе больных. В отдельных группах пациентов отказ от использования ИК может сопровождаться улучшением клинических результатов. Наибольшее преимущество КШ без ИК отмечается в группе больных с кальцинозом аорты и/или тяжелым заболеванием легких, что отражено в текущих клинических рекомендациях Американского общества кардиологов 2021 г. [1]. По данным литературы, КШ на работающем сердце не уступает традиционному варианту с использованием ИК [2, 3]. В то же время ряд работ свидетельствует о целесообразности выбора операции без ИК у больных высокого риска и высокой степени коморбидности.

Пациенты с диффузным коронарным атеросклерозом относятся к категории высокого риска. В этой группе больных чаще отмечается осложненный коморбидный статус, и в таком случае отказ от использования ИК может сопровождаться лучшими клиническими результатами [4, 5]. Методом выбора при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных артерий (КА) является КШ. Однако пациенты с диффузным поражением КА, требующие хирургического лечения, нередко расцениваются как неоперабельные. Частота отказов от реваскуляризации миокарда по причине неудовлетворительно состояния дистального русла КА достигает 6,7–12% [6–8]. По данным литературы, прогноз в этой группе больных крайне неблагоприятный: смертность в течение 1 года достигает 17%, в течение 5 лет — не менее 60%

[9, 10]. Возможность успешного хирургического лечения больных с диффузным поражением отражена в наших предыдущих публикациях и реализована с помощью использования сложных коронарных реконструкций и микрохирургической техники [11, 12]. Удовлетворительные отдаленные результаты КШ у больных с диффузным поражением КА были продемонстрированы ранее в метаанализах J. Wang [13] и соавт. (63 730 больных) и W. Zhang [14] и соавт. (114 319 больных), где также изучалась возможность КШ в сочетании со сложными коронарными реконструкциями, в частности коронарной эндартерэктомии [13].

Возможности КШ на работающем сердце у больных с диффузным поражением малоизучены. Внедрение в клиническую практику ограничено не только отсутствием убедительных практических данных в пользу преимуществ перед операцией с использованием ИК, но и опасениями хирургов, связанными с невозможностью полной реваскуляризации миокарда, сложностью формирования дистального анастомоза. В литературе имеется несколько работ, где продемонстрирована высокая эффективность хирургического лечения на работающем сердце при использовании сложных коронарных реконструкций, сопоставимая с КШ на остановленном сердце [15]. В одной из работ описаны преимущества коронарной эндартерэктомии на работающем сердце — атеросклеротическая бляшка извлекается из артерии на фоне механического сокращения миокарда с визуальным контролем кровотока [16]. В настоящем исследовании продемонстрирован наш опыт проведения КШ на работающем сердце при диффузном поражении КА.

Цель исследования — сравнительная оценка клинических результатов КШ на работающем и остановленном



сердце у больных с диффузным поражением на госпитальном этапе и через 1 год после операции.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 919 больных с диффузным поражением КА, перенесших операцию КШ в период с 2018 по 2021 г. Все операции проводились в отделе сердечно-сосудистой хирургии научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (руководитель отдела — академик РАН, д.м.н., проф. Р.С. Акчурин). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Для верификации диффузного поражения коронарного русла проводилась экспертная оценка результатов коронарографии. Дополнительно проводилось интраоперационное измерение диаметра КА в области анастомоза. К диффузной форме относили стенозирующее атеросклеротическое поражение хотя бы одной из основных ветвей и ветвей 1-го порядка КА различной степени тяжести, с длиной участка поражения >2 см дистальнее основного значимого стеноза или окклюзии и диаметром дистального сегмента <2 мм на протяжении 75% оцениваемого сосуда. *Критериями исключения* из исследования были: систолическая дисфункция миокарда со снижением фракции выброса левого желудочка <35%; легочная гипертензия; перенесенный в течение ближайших 1,5 мес инфаркт миокарда (ИМ); аневризма левого желудочка, требующая коррекции клапанная патология; сопутствующие тяжелая обструктивная болезнь легких и почечная недостаточность. Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, требующими реваскуляризации; перенесенными операциями на сердце в анамнезе; злокачественными новообразованиями также были исключены из исследования.

Все больные разделялись на 2 группы: 1-ю составили пациенты ( $n=822$ ), перенесшие операцию в условиях ИК, остальные больные ( $n=97$ ) были оперированы без ИК. В ходе хирургического лечения у 2 больных 2-й группы выполнена конверсия — подключение ИК, эти больные были исключены из дальнейшего исследования. Все пациенты оценены по основным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам, выполнена псевдорандомизация (propensity score matching — PSM) для получения двух равновеликих сопоставимых групп. Этот метод позволил сформировать группы с минимальным отклонением исходных параметров (ковариат), кодированных в конфаундеры, которые были включены в модель оценки PS (propensity score). Использованы следующие 11 ковариат: пол, возраст, индекс массы тела, наличие постинфарктного кардиосклероза, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и мультифокального атеросклероза, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Выполнена последовательная псевдорандомизация между двумя группами больных. Отбор характерных групп осуществляли на основе указанных характеристик по наиболее близким пока-

зателям склонности методом поиска «ближайшего соседа» 1:1, соответствующего заданному отрезку PS. Целевым для достаточного сходства в парах считали программное значение PS 0,1 (допуск соответствия). Таким образом, получены 2 сопоставимые группы по 97 пациентов в каждой.

Выполнен анализ госпитальных результатов, в качестве конечных точек изучены неблагоприятные кардиоваскулярные события — ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторная ишемическая атака, летальный исход. Госпитальную летальность устанавливали при летальном исходе в течение 30 сут с момента оперативного вмешательства. Изучены клинические результаты через 1 год после операции по следующим конечным точкам: смерть, ИМ и ОНМК. Медиана наблюдения составила 14 (12; 22) мес.

*Хирургическая техника.* Выполнено шунтирование всех диффузно пораженных эпикардиальных сосудов диаметром >1,5 мм, а также минимум 1 сосуда в бассейне каждой из 3 магистральных коронарных ветвей, при этом независимо от тяжести поражения артерии, с проведением эндартерэктомии или шунтопластик при протяженных окклюзиях и выполнением дистальных анастомозов с артериями диаметром до 0,5 мм. В 1-й группе КШ проводили с применением ИК в гипотермическом режиме — 32 °С — и фармакоолодовой антеградной кардиоopleгией раствором Кустиодиол по стандартной схеме. Во 2-й группе операции проводились без использования ИК. Для наложения дистального анастомоза производили позиционирование миокарда с использованием системы стабилизации Космея и установкой интракоронарных шунтов. Далее с использованием операционного микроскопа и микрохирургической техники нитью Prolene 8-0 выполняли дистальный анастомоз. Последующие этапы операции выполнялись согласно классическому протоколу. Всем больным в обеих группах назначалась двойная антиагрегантная терапия в составе аспирина и клопидогрела в течение 12 мес после операции. При множественном аутоартериальном шунтировании всем пациентам назначалась терапия антагонистами кальция в течение 12 мес. В остальном медикаментозное лечение было стандартным.

*Методы статистического анализа данных.* Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (США). Первым этапом с целью формирования исследуемых групп выполнена псевдорандомизация, с помощью которой получены группы, сопоставимые по исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам. Перед началом анализа количественных данных проводилась их проверка на правильность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова—Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни или параметрический критерий Стьюдента, с апостериорным анализом, с помощью критерия Тьюки, при одинаковом размае групп. Для сравнения долей в двух независимых группах и более использовался критерий  $\chi^2$  или

**Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных**

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients**

Характеристика	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=97)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	64,3±8,7	64,4±7,5	0,937
Мужчины, n (%)	77 (79,4)	75 (77,3)	0,727
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), $M \pm SD$	28,4±3,9	28,2±3,5	0,688
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	66 (68,0)	53 (54,6)	0,055
Фракция выброса левого желудочка, %, медиана [Q1; Q3]	60 [52; 60]	60 [55; 60]	0,514
Артериальная гипертензия, n (%)	88 (90,7)	84 (86,6)	0,365
Сахарный диабет, n (%)	23 (23,7)	27 (27,8)	0,511
ХОБЛ, n (%)	10 (10,3)	12 (12,4)	0,651
Курение в анамнезе, n (%)	45 (46,4)	45 (46,4)	1,0
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	37 (38,1)	28 (28,9)	0,171
НМК в анамнезе, n (%)	13 (13,4)	8 (8,2)	0,248
СКФ, мл/мин, $M \pm SD$	83,7±17,5	84,0±13,1	0,893
ХСН I—II ФК по NYHA, n (%)	20 (20,6)	14 (14,4)	0,257

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НМК — нарушение мозгового кровообращения; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс.

*Note.* BMI — body mass index; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; NMC — cerebrovascular accident; GFR — glomerular filtration rate; CHF — chronic heart failure; FC — functional class.

**Таблица 2. Ангиографическая и интраоперационная характеристика**

**Table 2. Angiographic and intraoperative characteristics**

Характеристика	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=97)	p
Многососудистое поражение, n (%)	94 (96,9)	48 (49,5)	<0,001
ЧКВ в анамнезе, n (%)	12 (12,4)	29 (29,9)	0,003
Всего дистальных анастомозов, n	408	240	—
Индекс реваскуляризации, $M \pm SD$	4,2±0,7	2,5±0,9	<0,001
Использование аутоартериальных шунтов, $M \pm SD$	1,1±0,3	1,6±0,7	<0,001
Использование аутовенозных шунтов, $M \pm SD$	3,1±0,6	0,9±0,9	<0,001
Время ишемии миокарда, мин, $M \pm SD$	53,2±13,3	—	<0,001
Длительность ИК, мин, $M \pm SD$	81,1±16,3	—	<0,001

*Примечание.* Здесь и в табл. 4: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ИК — искусственное кровообращение.

*Note.* Here and in the table. 4: PCI — percutaneous coronary intervention; IR — artificial blood circulation.

точный тест Фишера. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Большинство больных, включенных в исследование, были мужчины (79,4 и 77,3% для групп соответственно), средний возраст исследуемых составил 64,3±8,7 и 64,4±7,5 года. Обращает внимание более высокая встречаемость перенесенного ИМ в анамнезе у больных 1-й группы (68,0% против 54,6%,  $p=0,055$ ), при этом разница в частоте ИМ достигалась преимущественно мелкоочаговым поражением, сократительная функция миокарда была сохраненной в большинстве случаев. Осложненное течение ишемической болезни сердца с развитием ХСН отмечалось у 20,6 и 14,4% больных. Встречаемость сопутствующей патологии в виде сахарного диабета (СД), ХОБЛ, мультифокального атеросклероза и развития нарушения мозгового кровообращения в анамнезе была сопоставимой в двух группах. Подробная характеристика представлена в табл. 1.

Выполнен анализ данных ангиографии и интраоперационных результатов оперативного вмешательства (табл. 2). Среди больных с диффузным поражением КА, отобранных для операции на работающем сердце, лишь 1/2 имели многососудистое поражение, тогда как в группе операции на остановленном сердце практически все больные характеризовались многососудистым поражением (49,5% против 96,9%,  $p < 0,001$ ). Больные, перенесшие операцию на работающем сердце, статистически значимо чаще имели перенесенное ранее чрескожное коронарное вмешательство (29,9% против 12,4%,  $p=0,003$ ).

В группе хирургического лечения на работающем сердце индекс реваскуляризации был ниже, что связано с меньшим значением целевых КА, требующих реваскуляризации. Обращает внимание большее количество аутоартериальных трансплантатов в этой группе, полученная разница обусловлена не только более высокой частотой бимаммарного шунтирования, но и частым использованием секвенциальных шунтов из левой внутренней грудной артерии, что считалось нами как 2 отдельных шунта.

При изучении госпитальных результатов выполнена оценка частоты летальных исходов и больших неблагоприятных

Таблица 3. Госпитальные результаты

Table 3. In-hospital results

Характеристика	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=97)	p
Госпитальная летальность, n (%)	0	1 (1,0)	1,0
Периоперационный ИМ, n (%)	0	1 (1,0)	1,0
Периоперационное НМК, n (%)	2 (2,1)	1 (1,0)	1,0
Кровотечение (рестернотомия), n (%)	2 (2,1)	2 (2,1)	1,0
Нарушения ритма сердца, n (%)	16 (16,5)	16 (16,5)	1,0
Острая почечная недостаточность, n (%)	3 (3,1)	0	0,246
Повторная реваскуляризация, n (%)	0	2 (2,1)	0,497
Пролонгированная ИВЛ (>24 ч), n (%)	9 (9,3)	4 (4,1)	0,151
Пребывание в ОАиР, ч, медиана [Q1; Q3]	48 [28; 50]	24 [24; 48]	<0,001
Длительность койко-дня, сут, медиана [Q1; Q3]	11,0 [9,0; 13,0]	8,0 [6,5; 9,0]	<0,001

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОАиР — отделение анестезиологии и реанимации.

Note. MI — myocardial infarction; ventilator — artificial lung ventilation; OAIR — department of anesthesiology and intensive care.

Таблица 4. Послеоперационные клинические результаты

Table 4. Postoperative results

Характеристика	1-я группа (n=90)	2-я группа (n=92)	p
Смертность от всех причин, n (%)	2 (2,2)	2 (2,2)	1,0
Инфаркт миокарда, n (%)	0	0	1,0
Повторная реваскуляризация (ЧКВ), n (%)	2 (2,2)	3 (3,3)	1,0
Возврат стенокардии, n (%)	6 (6,7)	10 (10,9)	0,296

ятных событий, а также длительности пребывания в отделении реанимации и стационаре в целом. Результаты представлены в табл. 3.

Встречаемость летальных исходов и больших сердечно-сосудистых событий была удовлетворительной и сопоставимой у больных обеих групп. Обращает на себя внимание разница между частотой развития острой почечной недостаточности (0 против 3,1%), подтверждение полученных различий требует проведения дополнительных крупных исследований. Больные, перенесшие операцию на остановленном сердце, пребывали в среднем на 1 сут больше в отделении реанимации и на 3 сут — в стационаре в целом. Полученные различия достигли высокой степени достоверности. Причины продленного пребывания в стационаре в настоящей работе не изучались, в то же время обращает на себя внимание более высокая частота продленной ИВЛ во 2-й группе, что могло отражать повышенную встречаемость легочных осложнений хирургического вмешательства и сопровождаться более длительным лечением этих больных.

Основной задачей данной работы был анализ отсроченных послеоперационных результатов. Доступными для телефонного опроса были 92,8% больных и/или их родственников 1-й группы и 94,8% пациентов и/или их родственников 2-й группы.

Частота рецидива стенокардии была выше в группе больных, перенесших операцию на работающем сердце, при этом статистически значимых различий не достигнуто. Важно отметить, что у большинства этих больных на фоне коррекции антиангинальной терапии тяжесть стенокардии не превышала II ФК, у части больных с тяжелой стенокардией была выполнена ЧКВ со стентированием шунта при наличии стеноза, при окклюзии шунтов проводилось стентирование нативной симптом-связанной КА. Встре-

чаемость ИМ и летального исхода была низкой и сопоставимой в обеих группах (табл. 4).

## Обсуждение

В большинстве исследований, посвященных КШ, нет четких указаний на тяжесть коронарного атеросклероза, диффузное поражение и кальциноз КА. Вместе с тем использование сложных коронарных реконструкций является косвенным признаком, свидетельствующим о невозможности формирования анастомоза стандартным способом, и позволяет выделить пациентов с тяжелым поражением КА. Длительное время операция КШ в этой группе больных сопровождалась проведением каротидной эндактерэктомии (КЭЭ) и высоким риском периоперационного ИМ, операция на работающем сердце не рассматривалась [17, 18]. В предшествующие десятилетия техника КЭЭ была улучшена, что позволило существенно снизить риск ИМ [19, 20].

В серии работ на малочисленных группах в 2000-е годы впервые описаны успешные результаты КШ с вынужденной КЭЭ у больных с выраженным кальцинозом аорты, требующим операции на работающем сердце [21, 22]. В 2005 г. Т. Fukui и соавт. выполнили КШ больным с диффузным атеросклерозом передней нисходящей артерии по модифицированному методу. Операция на работающем сердце была проведена у 90,7% (204 из 225) от общего количества изолированного КШ. Формирование дистального анастомоза было дополнено шунтопластикой из левой внутренней грудной артерии (пролонгированный анастомоз >2 см) с КЭЭ (при диаметре <1 мм или кальцинозе). Необходимость КЭЭ составила 26,8% и сопровождалась повышенной частотой развития периоперационного ИМ (14,9% про-

**Таблица 5. Результаты КШ на работающем сердце при диффузном поражении коронарных артерий**  
**Table 5. Results of off-pump CABG in patients with diffuse coronary artery lesion**

Автор, год	Методика	Госпитальная летальность/ ПИМ (%)	Послеоперационная выживаемость (%), (период)
G. Careaga Reyna, 2003 [21]	КЭЭ	0/12,5	100 (9—64 мес)
S. Eryilmaz, 2003 [22]	КЭЭ	0/0	100 (через 1 год)
T. Fukui, 2005 [23]	КШП КШП+КЭЭ	0,5/2,7 4,5/14,9	92,0 (45 мес) 88,0 (38 мес)
X. Chen, 2006 [27]	КЭЭ	0/3,8	100 (6—29 мес)
Ю.А. Шнейдер, 2008 [26]	КЭЭ	0/—	—
Z. Qiu, 2014 [25]	КЭЭ	1,1/3,3	100 (в течение 20 мес)*
K. Nishigawa, 2016 [24]	КЭЭ	1,0/8,8	—
R. Ranjan, 2017 [28]	КЭЭ	1,9/3,1	97,8 в течение 1 года 89,5 в течение 5 лет
K. Nishigawa, 2017 [29]	КЭЭ	1,1/9,0	89,3 в течение 5 лет
J. Shen, 2019 [30]	КШП+КЭЭ	1,6/3,2	98,3 (среднее 24,2 мес)
E. Kaya, 2019 [31]	КШП	5,5/3,7	—
Y. Fang, 2022 [32]	КЭЭ	7,3/2,8	88,6 (медиана 79 мес)

*Примечание.* ПИМ — периперационный инфаркт миокарда; КШП — коронарная шунтопластика; \* — по графику накопленной выживаемости.

тив 2,7%,  $p=0,001$ ) и 30-дневной летальности (4,5% против 0,5%,  $p=0,06$ ), в отдаленном периоде различий по показателю накопленной выживаемости через 38—45 мес не получено (88,0% против 92,0%,  $p=0,11$ ). Частота рецидива стенокардии в течение  $11,9 \pm 8,0$  мес составила 2,8%, КЭЭ не сопровождалась увеличением вероятности исхода (3,0% против 2,7%) [23]. В следующие годы был опубликован ряд исследований (табл. 5), в том числе отечественных, из которых можно сделать вывод, что КШ на работающем сердце с использованием сложных коронарных реконструкций (СКР) является эффективным и безопасным методом хирургического лечения, не уступающим операции в условиях ИК [15, 24—27]. Проведение коронарной шунтопластики без КЭЭ выглядит безопаснее при сопоставимой эффективности, однако важно учитывать, что КЭЭ проводилась как вынужденная процедура при невозможности формирования анастомоза с помощью других СКР.

Среди данных литературы следует выделить результаты метаанализов. Так, в работе J. Wang и соавт. (63 730 пациентов) был выполнен сравнительный анализ КШ с использованием КЭЭ на работающем и остановленном сердце — достоверных различий по госпитальной летальности получено не было (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,18—1,55;  $p=0,248$ ) [13]. Обращает на себя внимание указание на случаи конверсии (перехода на ИК), достигающие 4,9—12,8% [24, 28, 29]. Частота конверсий в нашем исследовании была низкой, эти больные не вошли в последующий анализ результатов.

КШ на работающем сердце представляется более сложным вариантом оперативного вмешательства. Такая операция при диффузном поражении КА является настоящим вызовом для хирурга. В одном из метаанализов было показано, что в этой группе больных операция КШ на работающем сердце сопровождается высокой частотой неполной реваскуляризации и возврата стенокардии [33]. По данным литературы, частота возврата стенокардии у больных с диффузным поражением, перенесших КШ на работающем сердце, не превышает 6,8% в период от 1 года до 2 лет после операции и 8,2% в течение 2,5 года [23, 28, 30]. В нашей работе рецидив стенокардии был несколько чаще — 10,9%

больных. В настоящий момент сложно судить о происхождении полученных различий, проведение дополнительных исследований с детализацией бассейна возврата коронарной ишемии позволит ответить на возникшие вопросы.

Среди других результатов наиболее важную ценность представляют показатели госпитальной и отсроченной летальности, а также развития ИМ в пери- и послеоперационном периодах. Анализ полученных данных показывает низкую частоту госпитальной летальности и ИМ, а также удовлетворительную выживаемость и частоту ИМ в послеоперационном периоде. Сравнительный анализ в двух группах продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий двух вариантов хирургического лечения в зависимости от использования ИК. Получена удовлетворительная эффективность и безопасность КШ на работающем сердце. Использование ИК не снижает частоту больших сердечно-сосудистых событий и не улучшает прогноз в течение 12 мес у больных с диффузным поражением. Полученные результаты отличаются более низкими показателями периперационного ИМ и госпитальной летальности, что, по нашему мнению, связано с профилем исследуемых, исключением больных с тяжелым коморбидным статусом. Немаловажную роль играет большой опыт хирургов в хирургическом лечении диффузного поражения КА, что также важно учитывать при интерпретации результатов исследования.

## Закключение

КШ на работающем сердце не уступает операции с использованием ИК у больных с диффузным поражением КА. Отказ от использования ИК при технической возможности операции на работающем сердце позволяет существенно уменьшить время пребывания в отделении реанимации и стационаре после операции.

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



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bishoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;79(2):e21-e129. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>
- Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC Jr, Bishawi M, Grover FL; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):623-632. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614341>
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanas Zanetti F, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegeoescoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2359-2368. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601564>
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegeoescoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(16):1489-1497. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200388>
- Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet*. 2002;359(9313):1194-1199. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08216-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08216-8)
- Bernstein SJ, Brorsson B, Aberg T, Emanuelsson H, Brook RH, Werkö L. Appropriateness of referral of coronary angiography patients in Sweden. SE-COR/SBU Project Group. *Heart*. 1999;81(5):470-477. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.5.470>
- Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis—how many patients might be eligible? *American Journal of Cardiology*. 1999;84(5):598-600. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00387-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00387-2)
- Williams B, Menon M, Satran D, Hayward D, Hodges JS, Burke MN, Johnson RK, Poulouse AK, Traverse JH, Henry TD. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;75(6):886-891. <https://doi.org/10.1002/ccd.22431>
- Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmural myocardial revascularization. *American Heart Journal*. 2001;142(1):72-74. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.115786>
- Lozano I, Capin E, de la Hera JM, Llosa JC, Carro A, López-Palop R. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(7):631-633. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.02.013>
- Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В., Майоров Г.Б., Галаяудинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Госпитальные и годовые результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2019;14(1):60-66. Kurbanov SK, Vlasova EE, Salichkin DV, Mayorov GB, Galayutdinov DM, Vasiliev VP, Shiryaev AA, Akchurin RS. In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2019;14(1):60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401160>
- Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М., Власова Э.Е., Зайковский В.Ю., Курбанов С.К. Результаты коронарного шунтирования с использованием микрохирургической техники и эндартерэктомии при диффузном поражении коронарных артерий. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(2):119-130. Shiryaev AA, Akchurin RS, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Vlasova EE, Zaikovsky VYu, Kurbanov SK. Results of CABG using microsurgical technique and endarterectomy for diffuse lesions of the coronary arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):119-130. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1282>
- Wang J, Gu C, Yu W, Gao M, Yu Y. Short- and Long-Term Patient Outcomes From Combined Coronary Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 63,730 Patients (PRISMA). *Medicine*. 2015;94(41):e1781. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001781>
- Zhang W, Wu H. Outcomes of coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy: A systematic review and meta-analysis of recent studies. *Perfusion*. 2022 Dec 18;2676591221147418. doi: 10.1177/02676591221147418
- Soylu E, Harling L, Ashrafian H, Casula R, Kokotsakis J, Athanasiou T. Adjunct coronary endarterectomy increases myocardial infarction and early mortality after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2014;19(3):462-473. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu157>
- Nishigawa K, Fukui T, Takaki J, Takanashi S. Coronary endarterectomy for diffusely diseased coronary artery: An ace in the hole in coronary artery surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Techniques*. 2021;10:133-137. <https://doi.org/10.1016/j.xjtc.2021.03.018>
- Brenowitz JB, Kayser KL, Johnson WD. Results of coronary artery endarterectomy and reconstruction. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1988;95(1):1-10.
- Livesay JJ, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, Duncan JM, Frazier OH. Early and late results of coronary endarterectomy. Analysis of 3,369 patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1986;92(4):649-660.
- Byrne JG, Karavas AN, Gudbjartson T, Leacche M, Rawn JD, Couper GS, Rizzo RJ, Cohn LH, Aranki SF. Left anterior descending coronary endarterectomy: early and late results in 196 consecutive patients. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(3):867-873. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.046>
- Marinelli G, Chiappini B, Di Eusanio M, Di Bartolomeo R, Caldarella I, Marrozzini C, Marzocchi A, Pierangeli A. Bypass grafting with coronary endarterectomy: immediate and long-term results. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;124(3):553-560. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.124670>
- Careaga Reyna G, Salazar Garrido D, Téllez Luna S, Argüero Sánchez R. Endarterectomía coronaria y revascularización miocárdica sin derivación cardiopulmonar [Coronary endarterectomy and bypass grafting without cardiopulmonary bypass]. *Revista Española de Cardiología*. 2003;56(5):515-518. Spanish. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(03\)76908-5](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(03)76908-5)
- Eryilmaz S, Inan MB, Eren NT, Yazicioglu L, Corapcioğlu T, Akalin H. Coronary endarterectomy with off-pump coronary artery bypass surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2003;75(3):865-869. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04500-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04500-9)
- Fukui T, Takanashi S, Hosoda Y. Long segmental reconstruction of diffusely diseased left anterior descending coronary artery with left internal thoracic artery with or without endarterectomy. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(6):2098-2105. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.047>
- Nishigawa K, Takanashi S. Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting with Concomitant Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Coronary Artery. *Kyobu Geka*. 2016;69(8):594-598.
- Qiu Z, Chen X, Jiang Y, Wang L, Xu M, Huang F, Shi H, Zhang C. Comparison of off-pump and on-pump coronary endarterectomy for patients with diffusely diseased coronary arteries: early and midterm outcome. *Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;9:186. <https://doi.org/10.1186/s13019-014-0186-5>
- Шнейдер Ю.А., Лесбеков Т.Д., Кузнецов К.В., Алешкин Н.Г., Цой М.Д., Рогачева Н.М., Юферов А.П. Коронарная эндартерэктомия при операциях аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;14(3):101-106. Shneider YuA, Lesbekov TD, Kuznetsov KV, Aleshkin NG, Tsoi MD, Rogacheva NM, Yufarov AP. Koronarneya ehndarterehktoimiya pri operatsiyakh aortokoronarnogo shuntirovaniya na rabotayushchem serdtse. *Angiology and vascular surgery*. 2008;14(3):101-106. (In Russ.).
- Chen X, Xu M, Wang LM, Shi KH, Jiang YS, Liu PS. Coronary endarterectomy and bypass grafting without cardiopulmonary bypass for patients with diffusely diseased coronary artery disease. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006;44(14):940-942. (Chinese).
- Ranjan R, Adhikary D, Mandal S, Seedher A, Adhikary AB. Outcome of coronary endarterectomy with coronary artery bypass grafting in patients

- with diffuse coronary artery disease in Bangladesh: A retrospective cohort study. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2017;6:2048004017732658. <https://doi.org/10.1177/2048004017732658>
29. Nishigawa K, Fukui T, Yamazaki M, Takanashi S. Ten-Year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior Descending Artery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(3):710-716. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.028>
30. Shen J, Xia L, Song K, Wang Y, Yang Y, Ding W, Ji Q, Wang C. Off-pump onlay-patch grafting using the left internal mammary artery for a diffusely diseased left anterior descending artery: in-hospital and mid-term outcomes. *Coronary artery disease*. 2019;30(5):354-359. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000724>
31. Kaya E, Isik O. Long-segment patchplasty of diffuse left anterior descending artery disease on the beating heart. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2019;30(1):57-60. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-062>
32. Fang Y, Wei H, Wu Z, Song W, Liu C, Li H, Gu C. Short and long-term outcomes after off-pump coronary endarterectomy stratified by different target vessels. *Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2022;17(1):339. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-02089-x>

Поступила 30.10.2023

Received 30.10.2023

Принята к публикации 03.11.2023

Accepted 03.11.2023

## Клинические предикторы повторных прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии [РЕГАТА-2])

© Е.С. КРОПАЧЕВА, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, Е.П. ПАНЧЕНКО

Отдел клинических проблем атеротромбоза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Назначение антикоагулянтов больным с фибрилляциями предсердий (ФП) способствует снижению частоты ишемических инсультов (ИИ) при одновременном увеличении частоты серьезных кровотечений. Несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ), у части больных происходят неблагоприятные прогноз-определяющие события, в том числе повторные.

**Цель исследования.** Оценить частоту, структуру клинико-лабораторных предикторов рецидивов прогноз-определяющих событий (тромбоземболических и геморрагических осложнений) у больных ФП, получающих пероральные антикоагулянты в рамках длительного проспективного наблюдения.

**Материал и методы.** В настоящий фрагмент включены 125 пациентов с ФП из регистра РЕГАТА-2 (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (NCT043447187), переживших первое неблагоприятное событие (инсульт или кровотечение) и продолживших принимать АКТ: варфарин или один из прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). На протяжении дальнейшего наблюдения (медиана длительности 3,6 года) фиксировались прогноз-определяющие негативные события: ИИ/транзиторная ишемическая атака (ТИА) и кровотечения 2—5-го типа по классификации BARC.

**Результаты.** Частота повторных прогноз-определяющих событий (ИИ/ТИА/больших/клинически значимых кровотечений) составила 20,6/100 пациенто-лет. В структуре всех прогноз-определяющих событий преобладали кровотечения, а в структуре фатальных — ИИ. Частота фатальных событий была достоверно выше среди больных, продолживших принимать варфарин, по сравнению с пациентами, сменившими варфарин на один из ПОАК. На основании модели пропорциональных рисков Кокса определено, что независимыми предикторами рецидива любого прогноз-определяющего события являются наличие  $\geq 7$  баллов по индексу коморбидности Charlson (отношение рисков (ОР) 2,0), возраст моложе 65 лет (ОР=2,2), развитие сахарного диабета (ОР=2,0) и наличие хронической болезни почек  $\geq$  IIIa стадии (ОР=2,1).

**Заключение.** Пациенты, перенесшие любое прогноз-определяющее событие на фоне АКТ, относятся к категории крайне высокого риска рецидива, что определяет необходимость персонализированного регламента ведения, основанного на оптимизации АКТ и максимальной коррекции всех факторов риска.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянты, рецидивирующие кровотечения, рецидив инсульта.

### Информация об авторах:

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

Землянская О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4035-2943>

Панченко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-9158-2522>

Автор, ответственный за переписку: Кропачева Е.С. — e-mail: [katekrab@list.ru](mailto:katekrab@list.ru)

### Как цитировать:

Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. Клинические предикторы повторных прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии [РЕГАТА-2]). *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):64–72.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901164>

## Clinical predictors of recurrent strokes and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation (20-year follow-up in the register of long-term antithrombotic therapy [REGATA-2])

© E.S. KROPACHEVA, O.A. ZEMLYANSKAYA, E.P. PANCHENKO

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Anticoagulation in patients with atrial fibrillation reduces the incidence of ischemic stroke and increase the risk of major bleeding. Despite adequate anticoagulation, some patients experience unfavorable prognostic events including recurrent ones.

**Objective.** To evaluate the incidence and structure of clinical and laboratory predictors of recurrent prognostic events (thromboembolism and bleeding) in AF patients receiving oral anticoagulation as part of a long-term prospective follow-up.

**Material and methods.** This fragment included 125 AF patients from the REGATA-2 registry (Register of Long-term Antithrombotic Therapy (NCT043447187) who survived the first adverse event (stroke or bleeding) and continued anticoagulation (warfarin or one of the direct oral anticoagulants). During further follow-up (median 3.6 years), prognostic-determining negative events were recorded: ischemic stroke/transient ischemic attack and bleeding BARC type 2—5.

**Results.** Incidence of repeated prognostic events (ischemic stroke/transient ischemic attack/bleeding BARC type 2—5) was 20.6/100 patient-years. Bleedings prevailed among all events, ischemic strokes — among fatal events. Incidence of fatal events was significantly higher among patients who continued warfarin compared to DOACs. Independent predictors (Cox proportional risks model) of relapse of any prognostic event were CCI score  $\geq 7$  (HR=2.0), age  $< 65$  years (HR=2.1), diabetes mellitus (HR=2.0) and chronic kidney disease  $\geq 3a$  (HR=2.2).

**Conclusion.** Patients with any prognosis-defining event despite anticoagulation are at extremely high risk of recurrence. This necessitates an individual approach based on optimization of anticoagulation and maximum correction of all risk factors.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulants, recurrent bleeding, recurrent stroke.

#### Information about the authors:

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

Zemlyanskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4035-2943>

Panchenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-9158-2522>

**Corresponding author:** Kropacheva E.S. — e-mail [katekrab@list.ru](mailto:katekrab@list.ru)

#### To cite this article:

Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Clinical predictors of recurrent strokes and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation (20-year follow-up in the register of long-term antithrombotic therapy [REGATA-2]). *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):64—72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901164>

## Введение

Назначение адекватной антикоагулянтной терапии (АКТ) определяет прогноз больных с фибрилляциями предсердий (ФП) за счет снижения частоты ишемических инсультов (ИИ) с 4—9 до 1—2% в год с одновременным увеличением частоты серьезных кровотечений до 4—8% [1—4]. Данные регистровых наблюдений крупных когорт свидетельствуют о том, что у части больных, несмотря на АКТ, происходят неблагоприятные прогноз-определяющие события, риск которых возрастает на протяжении жизни пациента не только за счет декомпенсации имеющихся заболеваний, но и развития «новых». Развитие любого негативного события априорно относит больного к категории высокого риска рецидивов, частота которых, по данным реальной клинической практики, составляет  $> 10\%$  в год [5—7]. Ни одна из рекомендованных шкал оценки риска неблагоприятных событий, к сожалению, не может предсказать риск раз и навсегда. Наряду с изучением биомаркеров, которые могли бы повысить специфичность традиционных шкал, актуальными являются долгосрочная прогностическая оценка и поиск клинических факторов у больных с ФП, длительно наблюдающихся в условиях системы патронажного наблюдения или коагуляционных клиник.

Цель исследования — оценка частоты, структуры и клинико-лабораторных предикторов рецидивов прогноз-определяющих неблагоприятных событий (тромбоэмболических или геморрагических) у больных с ФП, перенесших первое нефатальное осложнение и продолживших прием антикоагулянтов.

## Материал и методы исследования

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА-2

(РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (NCT043447187), проводимого в отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих показания к АКТ, осуществлялся в период с 1998 по 2020 г. Включались все пациенты, обратившиеся за стационарной или амбулаторной помощью в НИИЦ кардиологии, подписавшие информированное согласие и рассматривающие для себя возможность длительного наблюдения в рамках регистра. Критериями прекращения участия в исследовании являлись смерть больного или отказ принимать АКТ.

### Исходная клиническая характеристика больных

Всего в регистр РЕГАТА-2 включены 400 больных с ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные антикоагулянты: варфарин или один из прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Детально клиническая характеристика больных описывалась нами ранее [8, 9]. Из 147 больных, перенесших первое любое прогноз-определяющее событие (нарушение мозгового кровообращения или большое/клинически значимое кровотечение), в настоящий фрагмент включены 125 пациентов, продолживших принимать АКТ (4 первых ишемических инсульта были фатальными, 18 пациентов прекратили принимать АКТ после развития первого кровотечения). Медиана длительности данного наблюдения составила 3,6 [1,0; 6,6] года. Краткая клиническая характеристика представлена в табл. 1. Дизайн исследования приведен на рис. 1.

Система патронажа у всех пациентов предполагала регулярный контакт и осмотр врача-кардиолога и анализ рутинных лабораторных показателей, что позволило ди-



Таблица 1. Клиническая характеристика 125 больных, продолживших прием антикоагулянтов после первого прогноз-определяющего события

Table 1. Clinical characteristics of 125 patients who continued anticoagulation after the first prognostic event

Показатель	Значение
Демографические показатели	
мужчины/женщины, n (%)	66/59
средний возраст, Med [ИКР 25%; 75%]	70 [65; 75]
Сердечно-сосудистые факторы риска и соматические заболевания на момент первого неблагоприятного события	
балл по шкале CHA2DS2-VASc, Med [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 5]
артериальная гипертензия, n (%)	102 (81,6)
ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	42 (33,6)
хроническая сердечная недостаточность, n (%)	44 (35,2)
ИБС, n (%)	51 (40,8)
сахарный диабет, n (%)	32 (25,6)
индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	5 [4; 7]
хроническая болезнь почек ≥3а стадии, n (%)	45 (36)
признаки деменции, n (%)	3 (2,4)
анемия по критериям ВОЗ, n (%)	24 (19,2)
диагноз злокачественного новообразования, включая рак в анамнезе, n (%)	20 (16)
Антикоагулянтная терапия	
варфарин на момент развития первого события, n (%)	104 (83,2)
ПОАК на момент развития первого события, n (%)	21 (16,8)
смена антикоагулянта после первого события, n (%)	41 (32,8)

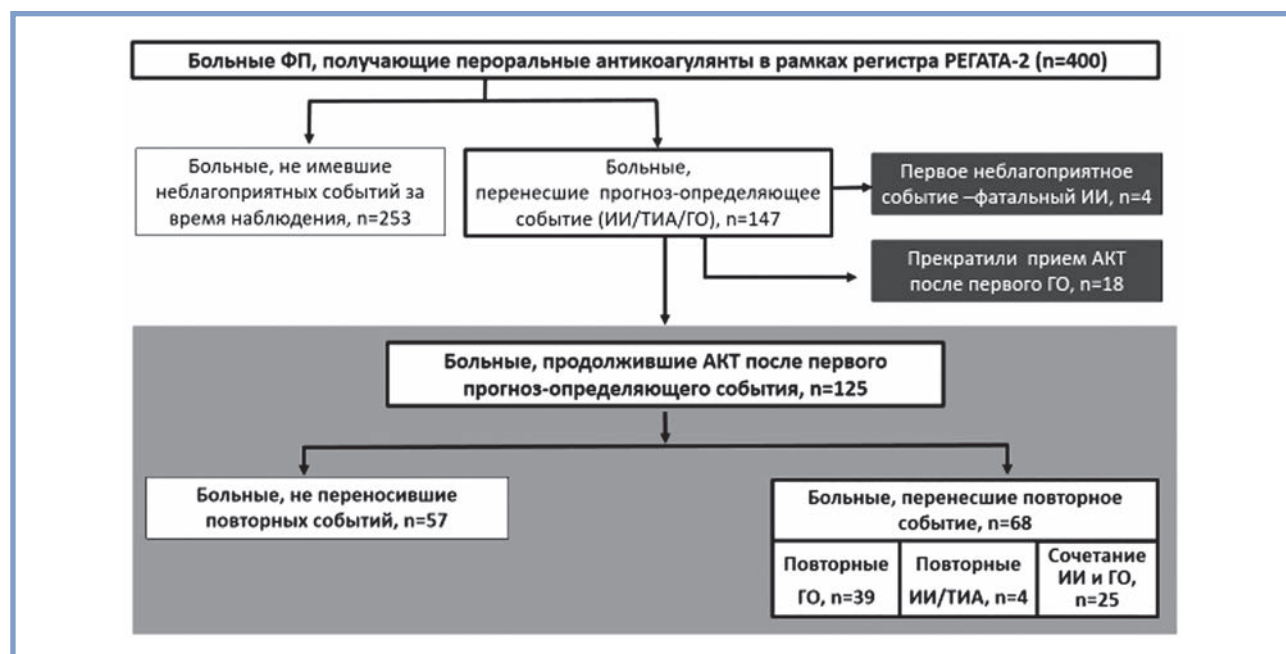


Рис. 1. Дизайн исследования.

ГО — геморрагические осложнения; ИИ/ТИА — ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака.

Fig. 1. Study design.

намически оценивать сердечно-сосудистый и соматический статус и учитывать в том числе развитие заболеваний, диагноз которых не был определен на момент начала участия в исследовании. Анемия оценивалась по критериям ВОЗ. Диагноз деменции устанавливался специалистом-неврологом. Всем пациентам рассчитывался индекс

коморбидности Charlson в соответствии с оригинальным источником.

В соответствии с целями исследования фиксировались **прогноз-определяющие негативные события:**

1. Тромбоэмболические осложнения (ИИ и транзиторная ишемическая атака), диагноз которых устанавливался

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных в зависимости от развития повторных прогноз-определяющих событий (n=125)  
**Table 2.** Clinical characteristics of patients depending on repeated prognostic events (n=125)

Показатель	Больные, переносившие повторные прогноз-определяющие события (n=68)	Больные, не переносившие повторных прогноз-определяющих событий (n=57)	p
<b>Демографические показатели</b>			
мужчины/женщины, n (%)	32/36	34/23	0,2008
средний возраст, Med [ИКР 25%; 75%]	69 [64; 74,5]	71 [66; 77]	0,0921
больные <65 лет, n (%)	27 (39,7)	14 (24,6)	0,0864
больные ≥75 лет, n (%)	17 (25)	18 (31,6)	0,4312
<b>Сердечно-сосудистые факторы риска на момент первого неблагоприятного события</b>			
балл по шкале CHA2DS2-VASc, Med [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,8971
АГ, n (%)	55 (80,9)	47 (82,5)	1,000
ИИ в анамнезе, n (%)	25 (28)	17 (29,8)	0,4514
ХСН, n (%)	25 (28)	19 (21)	0,7092
ИБС, n (%)	28 (41,2)	23 (40,4)	0,7137
сахарный диабет, n (%)	16 (23,5)	16 (28,1)	0,6812
признаки периферического атеросклероза*, n (%)	17 (25)	8 (14)	0,1778
<b>Характеристика сопутствующих заболеваний</b>			
индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	5 [4; 7]	5 [3; 6]	
индекс коморбидности Charlson ≥5 баллов, n (%)	48 (70,6)	32 (56,1)	0,1341
индекс коморбидности Charlson ≥7 баллов, n (%)	22 (32,4)	10 (17,5)	0,0668
ХБП ≥3а стадии, n (%)	28 (41,2)	17 (29,8)	0,1974
признаки деменции, в том числе появившиеся в период наблюдения, n (%)	14 (20,6)	1 (1,8)	0,0015
анемия по критериям ВОЗ, n (%)	17 (25)	7 (12,3)	0,1094
диагноз злокачественного новообразования, включая рак в анамнезе, n (%)	10 (14,7)	10 (17,5)	0,8072
Развитие сахарного диабета, n (%)	19 (27,9)	5 (8,8)	0,0116
<b>Антикоагулянтная терапия</b>			
принимали варфарин весь период наблюдения, n (%)	34 (50)	31 (54,4)	0,7197
TTR <70% у больных, продолживших прием варфарина, n (%)	19 (27,9)	12 (21,1)	0,4116
принимали ПОАК, в том числе больные, ранее принимавшие варфарин, n (%)	36 (52,9)	24 (42,1)	0,2814
сниженная доза ПОАК, n (%)	18 (26,5)	6 (10,5)	0,0387

*Примечание.* \* — перемежающаяся хромота/стеноз магистральных артерий нижних конечностей, сонных артерий (≥50%)/предшествующая реваскуляризация [2017 ESC Guides on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases]. АГ — артериальная гипертония; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; TTR — Time in Therapeutical Range.

на основании внезапного появления очаговых или общемозговых нарушений и/или данных нейровизуализации в соответствии с Клиническими рекомендациями по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых Минздрава России [10]. Провести дифференциальный диагноз этиологии ИИ (кардиоэмболическая, атеротромботическая) было не всегда возможным, поэтому любой ишемический инсульт считался конечной точкой.

**2. Фатальные/большие/клинически значимые кровотечения,** определенные по критериям BARC [11].

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.0. Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациенто-лет. Количественные и порядковые показатели представлены в виде меди-

аны и интерквартильного размаха. При проведении однофакторного анализа использовались критерий  $\chi^2$ , критерий Стьюдента и критерий Манна—Уитни. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана—Мейера. Для определения прогностической значимости показателей использовали модель пропорциональных рисков Кокса.

## Результаты

### 1. Частота развития повторных прогноз-определяющих событий

Из 125 больных, продолживших прием АКТ после первого нефатального неблагоприятного события, у 68 (54,4%) случились повторные события, таким образом, суммарная частота составила 20,7/100 пациенто-лет. Среди 68 больных у 4 рецидивировали только нарушения мозгового кровообращения (НМК), у 39 — только геморрагические ос-

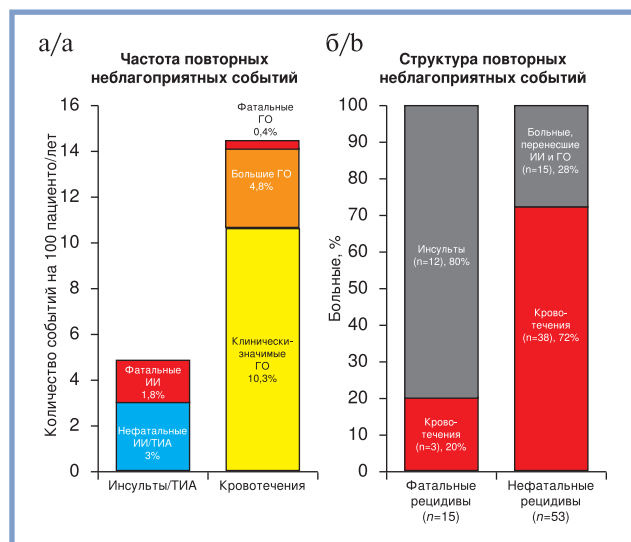


Рис. 2. Частота (а) и структура (б) повторных неблагоприятных событий.

ГО — геморрагические осложнения; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Fig. 2. Incidence (a) and structure (b) of repeated adverse events.

ложнения (ГО), у 25 — отмечалось сочетание кровотечений и инсультов (см. рис. 1).

На рис. 2 представлена частота повторных событий (в пересчете на 100 пациенто/лет).

Частота рецидива всех НМК составила 4,8/100 пациенто-лет. Обращает на себя внимание, что частота развития повторных ГО в 3 раза превышала частоту повторных НМК и составила 15,5/100 пациенто-лет (рис. 3). Среди кровотечений преобладали клинически-значимые, которых было практически в 2 раза больше, чем больших ГО. Рис. 2, б демонстрирует, что в структуре фатальных рецидивов преобладают ИИ (n=12), в то время как большинство нефатальных рецидивов представлено кровотечениями. Сравнивая истинную частоту событий, также обращает на себя внимание, что, несмотря на незначительное количество фатальных осложнений (n=15), частота фатальных ИИ была больше фатальных ГО и составила 1,8/100 пациенто-лет против 0,4/100 пациенто-лет. Интересным наблюдением нашего небольшого исследования является тот факт, что все три фатальные кровотечения (два желудочно-кишечных и один геморрагический инсульт) произошли у пациентов, уже переносивших какое-либо неблагоприятное событие.

## 2. Факторы риска развития повторных прогноз-определяющих событий

По данным однофакторного анализа, связанного с риском развития повторных прогноз-определяющих событий, были признаки деменции и развитие сахарного диабета (табл. 2).

Основу нашего регистра составляют больные, получившие варфарин в качестве стартового антикоагулянта, и 1/2 больных принимали его весь период наблюдения. Достоверной разницы в нецелевых значениях уровня международного нормализованного отношения (МНО) между

группами не было, однако надо отметить, что таковые отмечались у каждого 4-го пациента. Среди больных, переносивших повторные события, каждый 4-й принимал сниженную дозу ПОАК, что было достоверно чаще, чем в группе больных без рецидива.

С целью поиска предикторов развития рецидива любого прогноз-определяющего события у больных с ФП, получающих антикоагулянты, была построена модель пропорциональных рисков Кокса, включившая все показатели, значения p для которых были <0,2. Независимыми предикторами показали себя наличие ≥7 баллов по индексу коморбидности Charlson (отношение рисков (ОР) 2,0), возраст моложе 65 лет (ОР=2,2), развитие сахарного диабета (ОР=2,0) и ХБП ≥3а стадии (ОР=2,1) (рис. 4).

Построение кривых Каплана—Мейера (рис. 5) показало, что на риск рецидива любого прогноз-определяющего события смена антикоагулянта не оказывала влияния. Однако при отдельной оценке фатальных рецидивов (см. рис. 4, б) оказалось, что доля смертельных событий была достоверно выше в группе больных, продолживших принимать тот же антикоагулянт (за исключением 1 случая, во всех остальных — варфарин), по сравнению с пациентами, сменившими варфарин на ПОАК (0,52 против 0,81, критерий log-rank=0,0150).

## Обсуждение

Современные рекомендации определяют профилактику инсульта неотъемлемой частью интегрированного подхода ведения больных ФП, тем не менее у части пациентов происходят неблагоприятные события на фоне АКТ [1, 2].

В нашем небольшом регистре при медиане времени наблюдения 3,6 года суммарная частота всех прогноз-определяющих событий составила 20,6/100 пациенто-лет. Наши данные близки к результатам крупных регистров, свидетельствующих о частоте суммы тромбоэмболических осложнений и кровотечений, равной 11,7—16,8% [5, 6].

Наши результаты демонстрируют, что в структуре повторных неблагоприятных событий преобладают кровотечения. Частота рецидива всех НМК составила 4,8/100 пациенто-лет, что близко к данным крупных регистров, показывающих частоту повторных ИИ у больных ФП, получающих АКТ, на уровне 2,3—7,8% [5—7, 12]. Частота развития повторных ГО превышала в 3 раза частоту повторных инсультов и составила 15,5/100 пациенто-лет, что также согласуется с данными реальной клинической практики [4—6, 13, 14].

Известно, что риски инсульта и кровотечений у больных ФП взаимосвязаны, и неблагоприятные события в большинстве случаев происходят у самых тяжелых больных. Иллюстрацией этого является наше небольшое наблюдение о том, что среди больных с рецидивами прогноз-определяющих событий фактически каждый 3-й переносил и НМК, и значимое кровотечение.

Несмотря на то что в общей структуре прогноз-определяющих событий преобладают кровотечения, угрозу жизни несут именно инсульты [14, 15]. Так, в нашей когорте в структуре фатальных событий преобладали ИИ, в то время как нефатальные рецидивы в большинстве были представлены ГО.

Конечно, главной причиной развития неблагоприятных событий у больного ФП является неоптимальная ан-

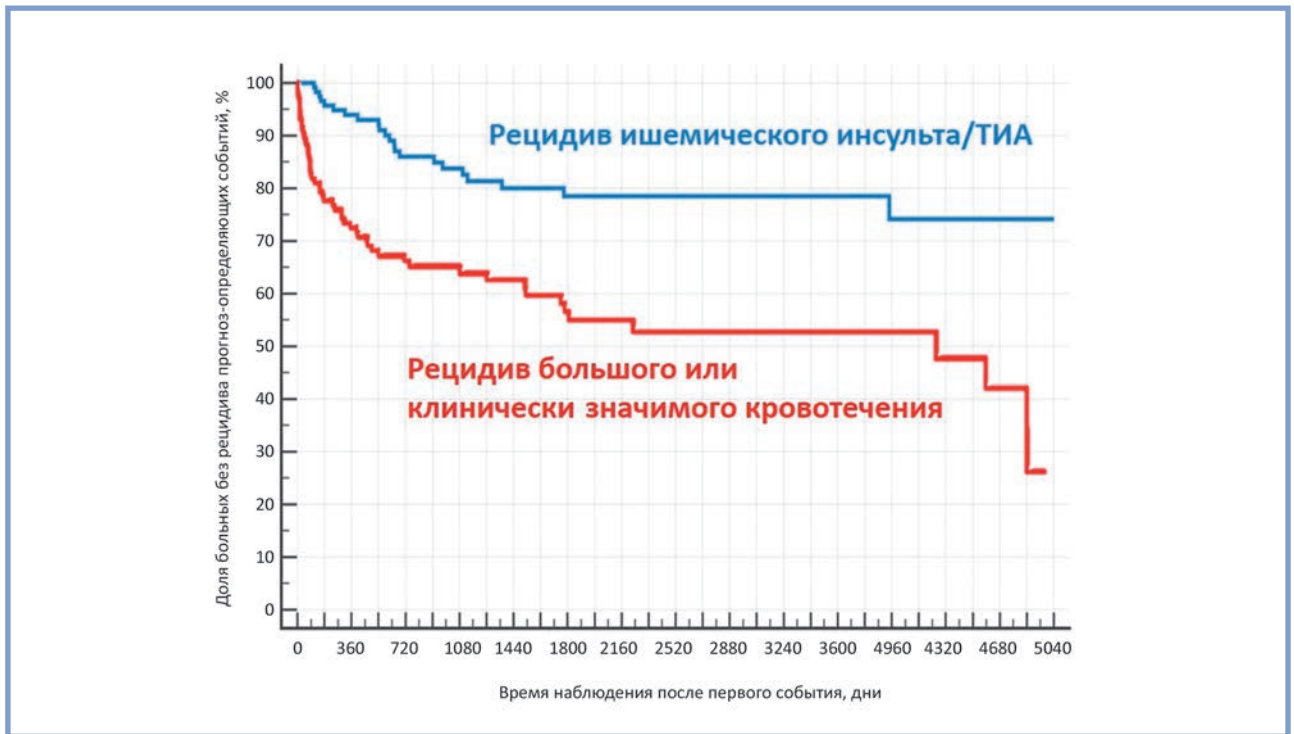


Рис. 3. Кривые Каплана—Мейера. Доля больных, переживших период наблюдения без развития рецидива ишемического инсульта/ТИА и без развития большого/клинически значимого кровотечения.

Fig. 3. Kaplan—Meier freedom from recurrent ischemic stroke/TIA and major bleeding.

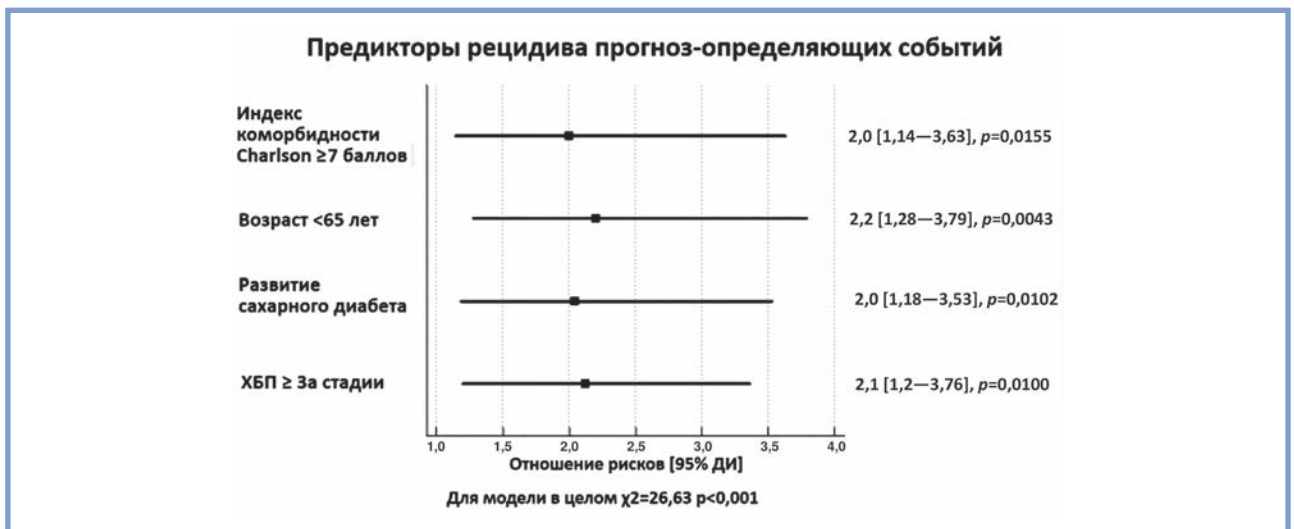


Рис. 4. Независимые предикторы рецидива любого прогноз-определяющего события (модель пропорциональных рисков Кокса).

Fig. 4. Independent predictors of recurrence of any predictive event (Cox proportional risks model).

тикоагуляция. Основу нашего регистра составляют больные, получившие в качестве стартового антикоагулянта варфарин. К сожалению, даже при отработанной системе патронажа достичь целевых значений МНО удастся не всегда. В нашей когорте у 24,8% больных, продолживших прием варфарина, сохранялось среднее значение ТТТ  $<70\%$ . Известно, что наблюдение больных в условиях коагуляционных клиник показывает лучшие результаты. Однако результаты крупного 20-летнего регистра G. Palareti и соавт.

[16] говорят о том, что и в таких условиях 21% больных находятся вне целевой антикоагуляции.

Немногочисленность фатальных событий ( $n=15$ ) не позволила нам провести многофакторный анализ. Однако мы считаем практически важными полученные данные о влиянии смены варфарина на ПОАК на риск развития фатальных рецидивов. Объяснением этому является тот факт, что среди 15 фатальных событий 12 были ишемическими инсультами. Известно, что больному, перенесшему



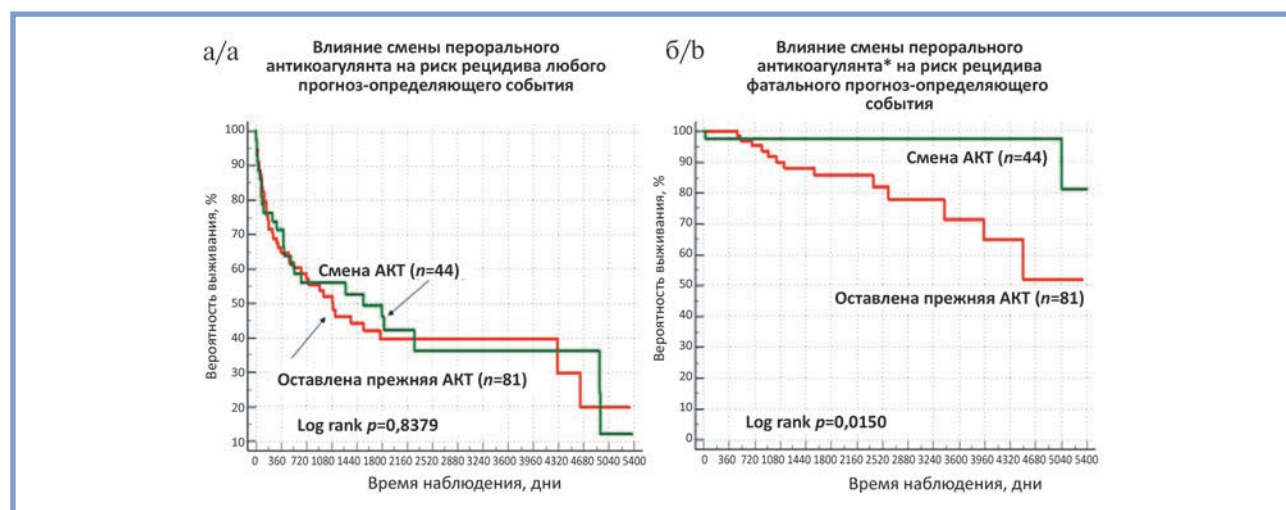


Рис. 5. Кривые Каплана—Мейера. Доля больных, переживших период наблюдения без развития любого прогноз-определяющего события (а) и фатального события (б).

\* — смена антикоагулянта — во всех случаях (за исключением одного) смена варфарина на один из ПОАК.

Fig. 5. Kaplan—Meier freedom from any prognostic event (a) and fatal event (b).

ИИ/ТИА на фоне АКТ, рекомендовано оценить и оптимизировать приверженность лечению и назначить ПОАК, а не варфарин [1]. Наш регистр начинался в то время, когда у варфарина не было альтернативы, а в дальнейшем долгое время ПОАК не всегда были доступны нашим больным.

При этом важно понимать, что если в отношении смены варфарина на ПОАК мнение экспертного сообщества едино, то возлагать большие надежды на смену одного ПОАК на другой неоправданно, о чем свидетельствуют результаты специально спланированных регистров [6, 7, 13, 14].

Наряду с неоптимальной антикоагуляцией, возможные причины рецидива неблагоприятных событий (как ИИ, так и кровотечений) могут лежать за ее пределами. Еще данные исследования SPAF показали, что примерно 1/4 инсультов у больных ФП могут быть классифицированы как некардиоэмболические [17]. Сопутствующие механизмы, такие как атеросклероз крупных артерий, заболевания мелких мозговых сосудов и связанная с раком гиперкоагуляция, могут увеличивать риск повторного инсульта, несмотря на АКТ [7, 13, 14]. Поэтому важно оценить наличие конкурирующего некардиоэмболического механизма и обеспечить целенаправленность стратегий профилактики инсульта. Ранее на примере нашей когорты мы оценивали влияние смены варфарина на ПОАК на риск рецидива ГО. По нашим данным, такая тактика снижала только риск рецидива клинически значимого кровотечения и не влияла на рецидив больших ГО, основой профилактики которых является жесткий контроль потенциального источника и клинических факторов риска [9].

Анализируя нашу когорту, мы выявили три клинических предиктора развития рецидива любого прогноз-определяющего события: возраст моложе 65 лет, развитие сахарного диабета и ХБП.

Связь увеличения риска как инсульта, так и кровотечений с возрастом очевидна. Тем не менее известно, что пациенты РФ, будучи примерно на 10 лет моложе европейской популяции, сопоставимы с ними по тромбоемболическому риску [18, 19]. Подтверждением этому также могут служить высокая степень коморбидности наших пациен-

тов и выявленная нами достоверная связь бремени соматической патологии с риском рецидива любого прогноз-определяющего события. Зачастую именно у молодых пациентов сложнее достигнуть комплаентности и контроля за факторами риска. Именно таким образом мы объясняем, что развитие первого любого прогноз-определяющего события у пациента моложе 65 лет является предиктором неблагоприятного прогноза, и такие больные наряду с пациентами старшей возрастной группы требуют пристального внимания.

Сахарный диабет является документированным фактором риска инсульта, а его негативное влияние на риск рецидива инсульта было показано в исследованиях [5, 20, 21]. Также можно предполагать, что развитие сахарного диабета у больных нашей когорты отражает отсутствие осторожности пациентов в отношении выявляемой гипергликемии, учитывая регулярность контроля и обсуждение необходимости соблюдения диеты и лечения у эндокринолога.

ХБП является фактором риска как инсульта, так и кровотечений. При этом ухудшение функции почек с течением времени у больного ФП является лучшим независимым предиктором любых неблагоприятных событий, чем нарушение функции почек само по себе [22]. Несомненно, ПОАК характеризуются лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с варфарином, в том числе у больных с ХБП [23]. Тем не менее на практике выбор ПОАК не может становиться единственным гарантом безопасности. Так, в крупном японском регистре SAKURA показано, что ХБП повышала риск развития больших кровотечений в 1,8 раза, сопоставимо как для варфарина, так и для ПОАК [24].

## Ограничение исследования

Основными ограничениями нашего регистра являются малочисленность ввиду одноцентрового характера, а также тот факт, что его основу составляют пациенты, получавшие в качестве стартового антикоагулянта варфарин.

## Выводы

1. Частота повторных прогноз-определяющих событий (нарушений мозгового кровообращения и больших/клинически значимых кровотечениях) у больных с фибрилляциями предсердий, получающих пероральные антикоагулянты, составила 20,6/100 пациенто-лет при медиане времени наблюдения 3,6 года.
2. В структуре всех прогноз-определяющих событий преобладали кровотечения: их частота составила 15,5/100 пациенто-лет; частота всех нарушений мозгового кровообращения составила 4,8/100 пациенто-лет.
3. Частота фатальных событий составила 2,2/100 пациенто-лет; в их структуре преобладали ишемические инсульты.
4. Частота фатальных событий была достоверно выше среди больных, продолживших принимать варфарин после первого осложнения, по сравнению с пациентами, сменившими варфарин на один из прямых оральных антикоагулянтов.

5. Независимыми предикторами рецидива любого прогноз-определяющего события стали наличие  $\geq 7$  баллов по индексу коморбидности Charlson (OP=2,0), возраст моложе 65 лет (OP=2,2), развитие сахарного диабета (OP=2,0) и наличие ХБП  $\geq 3$ а стадии (OP=2,1).

## Заключение

Пациенты, перенесшие любое прогноз-определяющее событие на фоне АКТ, относятся к категории экстремально высокого риска. Основной профилактики неблагоприятных событий у этой категории больных является персонализированный регламент ведения, основанный на оптимизации АКТ и максимальной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующей патологии.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellorin PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
3. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, Masotti L, Nitti C, Vanni S, Manina G, Cattinelli S, Cappelli R, Sbrojavacca R, Pomero F, Marten S, Agnelli G. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:261–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117>
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(15):955–996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
5. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, Rucckert C, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Csiba L, Szabó L, Sohn SI, Tassinari T, Abdul-Rahim AH, Michel P, Cordier M, Vanacker P, Remillard S, Alberti A, Venti M, Scoditti U, Denti L, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Putaala J, Tatlisumak T, Masotti L, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Martini G, Tsvigoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Corea F, Del Sette M, Ageno W, De Lodovici ML, Bono G, Baldi A, D'Anna S, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Acciarresi M, D'Amore C, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Consoli D, Galati F, Pieroni A, Toni D, Monaco S, Baronello MM, Barlino K, Pallesen LP, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Mosconi MG, Bubba V, Silvestri I, Lees KR. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015;46(8):2175–2182. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008891>
6. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G, Mosconi MG, Giustozzi M, Seiffge DJ, Engelter ST, Lyrer P, Polymeris AA, Kriemler L, Zietz A, Putaala J, Strbian D, Tomppo L, Michel P, Strambo D, Salerno A, Remillard S, Buehler M, Bavaud O, Vanacker P, Zuurbiel S, Yperzeele L, Loos CMJ, Cappellari M, Emiliani A, Zedde M, Abdul-Rahim A, Dawson J, Cronshaw R, Schirinzì E, Del Sette M, Stretz C, Kala N, Reznik M, Schomer A, Groty BM, Jayaraman M, McTaggart R, Yaghi S, Furie KL, Masotti L, Grifoni E, Toni D, Risitano A, Falcou A, Petraglia L, Lotti EM, Padroni M, Pavolucci L, Lochner P, Silvestrelli G, Ciccone A, Alberti A, Venti M, Traballi L, Urbini C, Kargiotis O, Rocco A, Diomedì M, Marcheselli S, Caliendo P, Zauli A, Reale G, Antonenko K, Rota E, Tassinari T, Saia V, Palmerini F, Aridon P, Arnao V, Monaco S, Cottone S, Baldi A, D'Amore C, Ageno W, Pegoraro S, Ntaios G, Sagris D, Giannopoulos S, Kosmidou M, Ntaios E, Romoli M, Pantoni L, Rosa S, Bertora P, Chiti A, Canavero I, Saggese CE, Plocco M, Giorli E, Palaiodimou L, Bakola E, Tsvigoulis G, Bandini F, Gasparro A, Terruso V, Mannino M, Pezzini A, Ornello R, Sacco S, Popovic N, Scoditti U, Genovese A, Denti L, Flomin Y, Mancuso M, Ferrari E, Caselli MC, Ulivi L, Giannini N, De Marchis GM. Recurrent Ischemic Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Who Suffered an Acute Stroke While on Treatment With Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: The RENO-EXTEND Study. *Stroke*. 2022;53(8):2620–2627. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038239>
7. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M, Macha Md K, Tsvigoulis G, Ambler G, Arihiro S, Bonati LH, Bonetti B, Kallmünzer B, Muir KW, Bovi P, Gensicke H, Inoue M, Schwab S, Yaghi S, Brown MM, Lyrer P, Takagi M, Acciarresi M, Jager HR, Polymeris AA, Toyoda K, Venti M, Traenka C, Yamagami H, Alberti A, Yoshimura S, Caso V, Engelter ST, Werring DJ; RAF, RAF-DOAC, CROMIS-2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, and Verona registry collaborators. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Annals of Neurology*. 2020;87(5):677–687. <https://doi.org/10.1002/ana.25700>
8. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;(2):115–130. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Efficacy of long-term warfarin therapy: impact on the incidence of ischemic cerebrovascular accidents and clinical predictors of their development (results of a prospective 10-year follow-up). *Atherothrombosis*. 2017;(2):115–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-115-130>
9. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГИстра длительной

- Антитромботической Терапии — РЕГАТА-2). *Терапевтический Архив*. 2022;94(12):1374-1380.
- Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Krivosheeva EN, Panchenko EP. Resumption of anticoagulant therapy and the risk of developing prognosis-determining events in patients with atrial fibrillation who have suffered major bleeding (according to the REGISTER of long-term antithrombotic therapy — REGATA-2). *Therapeutic Archive*. 2022;94(12):1374-1380. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201994>
10. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». 2021. *Clinical recommendations «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults»*. 2021. (In Russ.).
  11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009449>
  12. Tanaka K, Koga M, Lee KJ, Kim BJ, Park EL, Lee J, Mizoguchi T, Yoshimura S, Cha JK, Lee BC, Nakahara J, Suzuki N, Bae HJ, Toyoda K; CRCS-K Investigators and the SAMURAI Study Investigators. Atrial fibrillation-associated ischemic stroke patients with prior anticoagulation have higher risk for recurrent stroke. *Stroke*. 2020;51:1150-1157. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027275>
  13. Yaghi S, Henninger N, Giles JA, Leon Guerrero C, Mistry E, Liberman AL, Asad D, Liu A, Nagy M, Kaushal A, Azher I, Mac Grory B, Fakhri H, Brown Espaillet K, Pasupuleti H, Martin H, Tan J, Veerasamy M, Esenwa C, Cheng N, Moncrieffe K, Moeini-Naghani I, Siddu M, Scher E, Trivedi T, Furie KL, Keyrouz SG, Nouh A, de Havenon A, Khan M, Smith EE, Guro ME. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2021;92(10):1062-1067. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326166>
  14. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulation following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;114(4):819-825. <https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063>
  15. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):381-389.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.029>
  16. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L, Erba N, Marongiu F, Pengo V, Poli D, Testa S, Tosoletto A, Tripodi A, Moia M; centers participating in the FCSA-START-Register (The ISCOAT 2016 study: Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy-2016). Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;12(8):1109-1119. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1678-9>
  17. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999;30(6):1223-1229. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.6.1223>
  18. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12-19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>
  19. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, Shcherbakova NV, Polyakova EB, Mikhaylov EN, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17(2):74-84.
  20. Zhang C, Zhang W, Huang Y, Qiu J, Huang ZX. A Dynamic Nomogram to Predict the 3-Month Unfavorable Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2022;15:923-934. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S361073>
  21. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, Roldán V, Muñoz J, Raña-Míguez P, Ruiz-Ortiz M, Cequier Á, Bertomeu-Martínez V, Badimón L, Anguita M, Lip GYH, Marín F; FANTASIA Investigators. FANTASIA Investigators Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in 'real-world' patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20(9):1435-1441. <https://doi.org/10.1093/europace/eux314>
  22. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2018;198:3945. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.017>
  23. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC, Su YC. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2021;41(4):341-351. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01016-7>
  24. Yuzawa Y, Kusunuma K, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Oiwa K, Matsumoto M, Kojima T, Haruta H, Nomoto K, Sonoda K, Arima K, Kogawa R, Takahashi F, Kotani T, Okubo K, Fukushima S, Itou S, Kondo K, Chiku M, Ohno Y, Onikura M, Hirayama A, On Behalf Of The Sakura Af Registry Investigators. On Behalf Of The Sakura Af Registry Investigators Relationship between the Renal Function and Adverse Clinical Events in Patients with Atrial Fibrillation: A Japanese Multicenter Registry Substudy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):167. <https://doi.org/10.3390/jcm9010167>

Поступила 25.08.2023

Received 25.08.2023

Принята к публикации 11.09.2023

Accepted 11.09.2023

## Коронарное шунтирование в сочетании с протезированием аортального клапана у пациента с ранее установленной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией

© В.П. ГАЗИЗОВА, Э.Е. ВЛАСОВА, Е.В. ДЗЫБИНСКАЯ, Е.А. ТАБАКЬЯН, К.В. МЕРШИН, В.В. ГАЗИЗОВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

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

### Резюме

Применение гепарина сопряжено с риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) — тяжелого осложнения, приводящего к тромбозам и летальности. Опыт ведения пациентов с ГИТ, нуждающихся в открытом кардиохирургическом вмешательстве, немногочислен. Наше сообщение посвящено успешному опыту подготовки к операции и проведению коронарного шунтирования в сочетании с протезированием аортального клапана пациенту с «вероятной» ГИТ.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, коронарное шунтирование, бивалирудин.

### Информация об авторах:

Газизова В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2904-2883>  
Власова Э.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244x>  
Дзыбинская Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1849-442x>  
Табакьян Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9400-6651>  
Мершин К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7256-0563>  
Газизов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1028-7848>  
Васильев В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>  
Ширяев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>  
Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>  
**Автор, ответственный за переписку:** Газизова В.П. — e-mail: [viktoria.barkar@mail.ru](mailto:viktoria.barkar@mail.ru)

### Как цитировать:

Газизова В.П., Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Табакьян Е.А., Мершин К.В., Газизов В.В., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Коронарное шунтирование в сочетании с протезированием аортального клапана у пациента с ранее установленной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):73–78.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901173>

## Coronary artery bypass surgery with aortic valve replacement in a patient with heparin-induced thrombocytopenia

© V.P. GAZIZOVA, E.E. VLASOVA, E.V. DZYBINSKAYA, E.A. TABAKIYAN, K.V. MERSHIN, V.V. GAZIZOV, V.P. VASILIEV, A.A. SHIRYAEV, R.S. AKCHURIN

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Heparin therapy is associated with the risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). This severe complication causes thrombosis and mortality. There are few data on management of patients with HIT scheduled for cardiac surgery. We report successful coronary artery bypass surgery with aortic valve replacement in a patient with probable heparin-induced thrombocytopenia.

**Keywords:** coronary artery disease, heparin-induced thrombocytopenia, coronary artery bypass surgery, bivalirudin.

### Information about the authors:

Gazizova V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2904-2883>  
Vlasova E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244x>  
Dzybinskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1849-442x>  
Tabakiyan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9400-6651>



Mershin K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7256-0563>Gazizov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1028-7848>Vasiliev V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>Shiryayev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>Corresponding author: Gazizova V.P. — e-mail: [viktoriaa.barkar@mail.ru](mailto:viktoriaa.barkar@mail.ru)**To cite this article:**

Gazizova VP, Vlasova EE, Dzybinskaya EV, Tabakiyan EA, Mershin KV, Gazizov VV, Vasiliev VP, Shiryayev AA, Akchurin RS. Coronary artery bypass surgery with aortic valve replacement in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):73–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901173>

## Введение

В кардиологической практике гепарин применяют для профилактики и лечения тромбозов, при инвазивных кардиологических исследованиях, но чаще всего — во время кардиохирургических операций. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — тяжелое осложнение терапии гепарином, приводящее к нарушению свертывания крови. ГИТ сопряжена с высоким риском преимущественно венозных и в меньшей степени артериальных тромбозов [1].

В зависимости от клинической картины и наличия антител к гепарин/PF4 (гепарин-тромбоцитарному) комплексу, определяется ГИТ I и II типов. ГИТ I типа является неиммунной и развивается вследствие прямого воздействия гепарина на мембрану тромбоцитов. Уровень тромбоцитов снижается с 1-х суток введения гепарина, не менее 50% от исходного уровня и, как правило, не опускается ниже  $100 \text{ тыс.} \cdot 10^9/\text{л}$ . ГИТ II типа является иммунной и развивается вследствие взаимодействия гепарина с тромбоцитарным фактором PF4, находящимся на мембране тромбоцитов. В результате формируются «гепарин/PF4 комплексы», которые вызывают выработку антител класса IgG. Антитела, связываясь с «гепарин/PF4 комплексом», в свою очередь формируют иммунные комплексы, запускающие активацию, агрегацию и разрушение тромбоцитов и в итоге повышение активности и уровня прокоагулянтных факторов гемостаза. Уровень тромбоцитов снижается на 4–5-е сутки от применения гепарина более чем на 50% от исходного и достигает отметки ниже  $100 \text{ тыс.} \cdot 10^9/\text{л}$ . Циркуляция антител у некоторых пациентов может сохраняться на протяжении 100 сут, однако практически у всех срок их существования не менее 30 сут. По этой причине у уже иммунизированных пациентов повторное применение гепарина в период 30 дней после его первого использования может привести к ГИТ с «быстрым началом». Тромбоцитопения развивается в течение 24 ч после введения гепарина. Основным осложнением ГИТ II типа становятся тромбозы разной локализации, преимущественно венозные. Тромбозы, вызываемые ГИТ после кардиохирургических операций, часто являются артериальными [1, 2].

Опыт ведения пациентов с ГИТ при открытом кардиохирургическом вмешательстве с искусственным кровообращением (ИК) ограничен. В исследование CHOOSE-ON были включены 50 больных с ГИТ, которым выполнено коронарное шунтирование (КШ) с применением бивалирудина. Исследование показало невысокую частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, кровотечений в течение 30 дней после операции [3]. Безопасность и эффективность бивалирудина по сравнению с гепа-

рином изучали в проспективном исследовании с участием 20 пациентов с ГИТ, перенесших КШ. Бивалирудин применяли во время ИК по следующей схеме: 1,5 мг/кг болюсно с последующей инфузией 2,5 мг/кг/ч в течение всего периода ИК под контролем АСТ (*activated clotting time*), целевое значение которого было достигнуто (400–500 с). Полученные ранние результаты оказались сопоставимыми с результатами операций с применением гепарина [4]. С большим числом наблюдений в исследовании EVOLUTION-ON также сравнивали гепарин и бивалирудин при кардиохирургических операциях ( $n=101$ ). Исследование показало, что бивалирудин во время ИК может быть применен тако же эффективно и безопасно, как и гепарин [5]. Клинический случай успешного применения бивалирудина во время КШ у пациента с предполагаемой ГИТ был опубликован коллегами из Алтайского краевого кардиологического диспансера [6]. Наиболее подробно тактика ведения пациентов с ГИТ изложена в рекомендациях Американского общества гематологов 2018 г. [7]. В них приводится современный алгоритм диагностики ГИТ, включающий оценку вероятности ГИТ, по данным таблицы 4Т, а также иммунологические и функциональные тесты. В зависимости от клинической ситуации, стадии ГИТ и ее тяжести рекомендованы различные схемы ведения пациентов. В качестве альтернативного антикоагулянта эксперты рекомендуют применять прямой ингибитор тромбина — бивалирудин.

Мы приводим клинический случай выполненной у пациента с «вероятной» ГИТ операции КШ и протезирования аортального клапана (ПАК) с применением в раннем послеоперационном периоде альтернативного антикоагулянта бивалирудина.

## Клиническое наблюдение

Пациент Т., 70 лет, госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России в июле 2022 г.

В марте 2021 г. пациент перенес ИМ без подъема сегмента ST, осложнившийся отеком легких. В остром периоде ИМ выполнена коронароангиография (КАГ), по данным которой выявлено многососудистое поражение коронарных артерий (КА). Как инфаркт-связанная определена правая КА, выполнена ее ангиопластика со стентированием стентом *Promus Premier*  $33,5 \times 28$  мм. Тогда же был диагностирован тяжелый стеноз устья аорты. Уровень тромбоцитов на тот момент был нормальным. В течение года сохранялась и прогрессировала стенокардия. В отделение

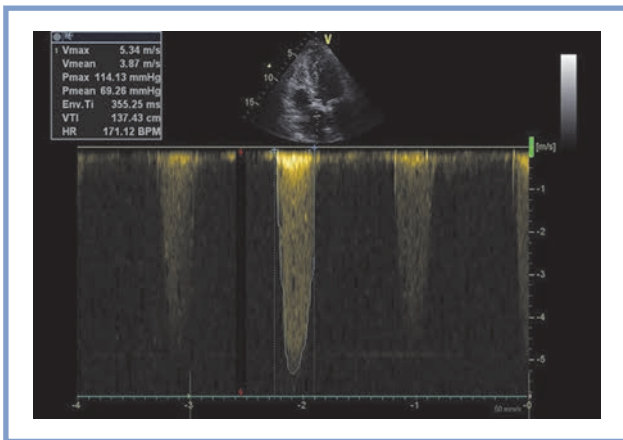


Рис. 1. Результаты исследования пациента Т., 70 лет.  
Fig. 1. Echocardiography data.

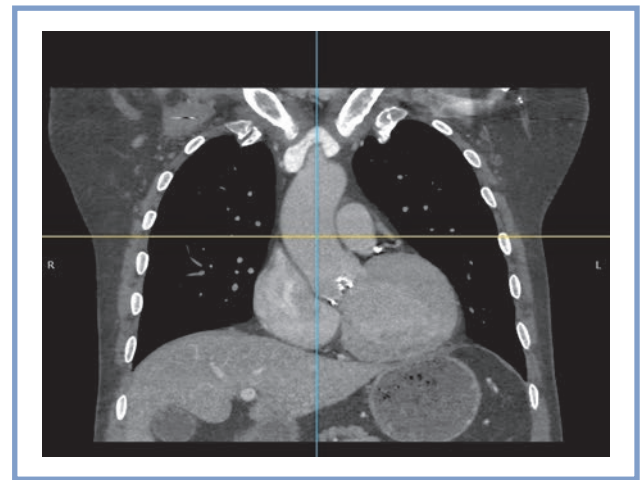


Рис. 2. МСКТ-аортограмма: выраженный кальциноз трехстворчатого аортального клапана.

Fig. 2. CT aortography: severe calcification of tricuspid aortic valve.

сердечно-сосудистой хирургии больной был госпитализирован для хирургического лечения. Пациент находился на однокомпонентной антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой.

За 1 мес до госпитализации больному проведена операция замены хрусталика правого глаза. Известно, что во время вмешательства применялся гепарин.

При поступлении в кардиохирургический стационар при обследовании обращали внимание систолический шум на верхушке сердца с проведением на сосуды шеи, нормальные параметры крови с уровнем тромбоцитов  $144 \cdot 10^9/\text{л}$ , умеренная дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) (конечный диастолический размер ЛЖ 6,2 см, конечный систолический размер ЛЖ 4,4 см) с нормальной его сократимостью (фракция выброса ЛЖ 55%), умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки (1,3 см), скорость трансортального потока  $V_{\text{макс}} = 5,30 \text{ м/с}$ ; максимальный трансортальный градиент мГДсАК = 114 мм рт.ст.; средний срГДсАК = 69 мм рт.ст.; AVA (по уравнению непрерывности) =  $0,45 \text{ см}^2$ ). Данные исследования представлены на рис. 1.

По результатам МСКТ-аортографии выявлен выраженный кальциноз трехстворчатого аортального клапана (рис. 2). КАГ показала критические стенозы передней нисходящей и правой КА и окклюзию огибающей артерии (рис. 3).

КАГ проводилась по стандартному протоколу с применением 5000 ЕД гепарина, вводимого для профилактики тромбоза внутрисосудистого катетера.

Через 1 сут после КАГ и, соответственно, введения гепарина уровень тромбоцитов снизился со  $144$  до  $108 \cdot 10^9/\text{л}$ . Принимая во внимание известный 30-дневный анамнез введения гепарина и быстрое снижение уровня тромбоцитов после его введения при процедуре, была заподозрена ГИТ с «быстрым началом». Согласно данным таблицы 4Т, пациент имел 4 балла. Определение антител при помощи иммуноферментного теста ELISA показало их уровень 2,2 ед. при норме  $<1,0$  ед. На этом основании диагностирована «вероятная» ГИТ II типа. Нам не удалось окончательно подтвердить диагноз, так как в России функциональные тесты на ГИТ не проводятся. Клиническое и ультразвуковое исследование доступных сосудов не выявило тромбозов. Учитывая стабильное течение заболевания, было принято решение отложить вмешательство на 1–2 мес и дожидаться снижения уровня антител к «гепарин/PF4 комплексу» и нормализации

уровня тромбоцитов. Пациент был выписан на прежней антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой.

При повторной госпитализации спустя 60 дней уровень тромбоцитов составил  $153 \cdot 10^9/\text{л}$  и антитела к «гепарин/PF4 комплексу» не обнаруживались. Ультразвуковая доплерография, однако, выявила пристеночный тромбоз правой кубитальной вены.

Мы обсуждали тактику ведения пациента, пользуясь рекомендациями Американского общества гематологов 2018 г.

Ситуация расценивалась как ГИТ в подострой стадии, о чем свидетельствовали нормальный уровень тромбоцитов и отсутствие антител к «комплексу гепарин/PF4». В этом случае обсуждались три варианта антитромботического сопровождения операции с ИК: 1) обычная гепаринизация при ИК с неясной оценкой тяжести тромбоцитопении; 2) обычная гепаринизация при ИК в сочетании с периперационным плазмаферезом и последующим применением альтернативного антикоагулянта (бивалирудин) в раннем послеоперационном периоде; 3) проведение ИК без гепарина, с введением во время него только бивалирудина [7].

Нами был выбран второй вариант — ведение ИК по стандартному протоколу с применением гепарина, интраоперационное использование аппарата *Cell Saver* и переход на альтернативный антикоагулянт бивалирудин после окончания операции в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

### Оперативное лечение

26.09.22 в условиях холодовой и медикаментозной (кристаллоидной и кровяной) кардиopleгии и ИК выполнена операция: маммаро-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование огибающей артерии и задней межжелудочковой ветви, ПАК биологическим протезом *Epic Valve №23A*. Гепарин во время ИК вводили в меньшей, чем стандартной, дозе — 300 Ед/кг с поддержанием целевого АСТ 900–905 с. Длительность ИК составила 169 мин. После отхождения от ИК развилась фибрилляция желудочков, резистентная к дефибриляции, что привело к ухудшению гемоди-

## Динамика уровня тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде

## Platelet count in early postoperative period

Сутки п/о	День операции	1	2	3	6	7	11
Тромбоциты 10 <sup>9</sup> /л	87	95	75	95	110	148	202
Терапия		АСК 100 мг + бивалирудин 0,15 мг/кг/ мин	АСК 100 мг + бивалирудин 0,15 мг/кг/мин + трансфузия эритроцитарной взвеси	АСК 100 мг + бивалирудин 0,15 мг/кг/ мин	АСК 100 мг + бивалирудин 0,15 мг/кг/ мин	АСК 100 мг + бивалирудин 0,15 мг/кг/ мин + варфарин	АСК 100 мг + варфарин; бивалирудин отменен на 8-е сутки

Примечание. АСК — ацетилсалициловая кислота.

Note. ASK — acetylsalicylic acid.

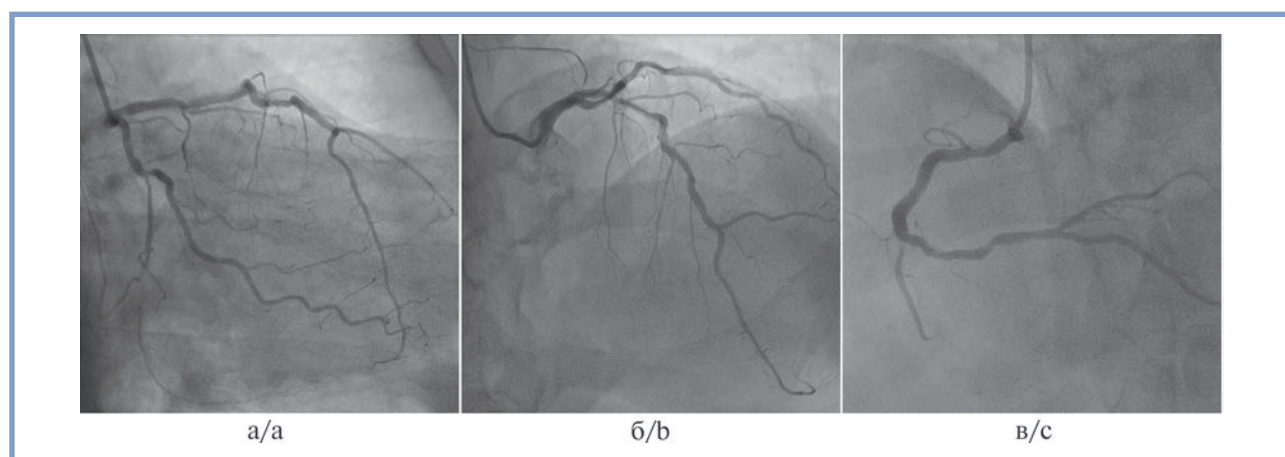


Рис. 3. Критические стенозы на коронароангиограмме.

а, б — левая коронарная артерия; в — правая коронарная артерия.

Fig. 3. Coronary angiography. Severe lesions.

a, b — left coronary artery; c — right coronary artery.

намики. Повторное ИК длительностью 30 мин и восстановление синусового ритма после 4-кратной кардиоверсии позволило закончить вмешательство без осложнений и перевести больного в ОРИТ в стабильном состоянии. Общая кровопотеря 500 мл, гемоглобин к концу операции 89 г/л, гематокрит 25%, тромбоциты  $87 \cdot 10^9/\text{л}$ . От начала операции и до 1-х послеоперационных суток был подключен аппарат для аутоотрансфузии крови *Cell Saver*, обеспечивающий также удаление продуктов распада, в том числе антител к «комплексу гепарин/PF4».

#### Ранний послеоперационный период

Введение бивалирудина было начато через 23 ч после операции, на фоне уровня АСТ 140 с, согласно протоколу St George Hospital ICU Bivalirudin protocol [8] по следующей схеме: 250 мг (1 флакон) бивалирудина разводили на 50 мл 0,9% NaCl, скорость введения рассчитывалась с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и веса пациента под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), целевые значения которого составляют 50—80 с. Протокол введения указан на рис. 4. В нашем случае при весе пациента 83 кг и СКФ 93 мл/ч бивалирудин вводили со скоростью 2,2—2,3 мл/ч; целевое АЧТВ достигнуто.

Динамика уровня тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде представлена в таблице. Тромбоцитопения была умеренной и сохранялась на протяжении 6 сут: минимум составил  $75 \cdot 10^9/\text{л}$ . На 7-е сутки, когда уровень тромбоцитов повысился до  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ , был начат прием варфарина. В госпитальном послеоперационном периоде клинических признаков тромбозов не отмечено.

#### Обсуждение

Применение гепарина, направленное на угнетение факторов свертывания крови, может само по себе привести к тяжелым нарушениям свертывающей системы крови. Одно из них — ГИТ, представляющее собой серьезное осложнение, приводящее к тромбозам и летальности.

Если при неиммунной ГИТ осложнения развиваются крайне редко и отмены гепарина достаточно, чтобы восстановить уровень и функцию тромбоцитов, то при иммунной ГИТ, напротив, осложнения в виде тромбозов встречаются часто и тактика лечения, помимо отмены гепарина, предполагает назначение альтернативных антикоагулянтов.

В клинической практике пациенты, получающие гепарин, требуют контроля уровня тромбоцитов, в идеале на 1, 5, 7-е сутки его применения. Диагностика ГИТ и опре-



Prescribing Protocol – SESLHDPR/711  
Bivalirudin for Heparin induced  
Thrombocytopenia (HIT)



Dosage		Initial dosing			
Weight (kg)	Infusion volume rate (mL/hour) using Bivalirudin 250 mg in 50 mL sodium chloride 0.9% Concentration 5 mg / mL PERIPHERAL LINE				
	CrCl > 60 mL/min 0.15 mg/kg/hr	CrCl 30 – 60 mL/min 0.08 mg/kg/hr	CrCl < 30 mL/min 0.05 mg/kg/hr	Patients receiving Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) 0.05 mg/kg/hr	Patients Receiving Slow Low Efficiency Daily Dialysis (SLEDD) 0.075 mg/kg/hr
40	1.2	0.6	0.4	0.4	0.6
45	1.4	0.7	0.5	0.5	0.7
50	1.5	0.8	0.5	0.5	0.8
55	1.7	0.9	0.6	0.6	0.8
60	1.8	1.0	0.6	0.6	0.9
65	2.0	1.0	0.7	0.7	1.0
70	2.1	1.1	0.7	0.7	1.1
75	2.3	1.2	0.8	0.8	1.1
80	2.4	1.3	0.8	0.8	1.2
85	2.6	1.4	0.9	0.9	1.3
90	2.7	1.4	0.9	0.9	1.4
95	2.9	1.5	1.0	1.0	1.4
100	3	1.6	1.0	1.0	1.5
105	3.2	1.7	1.1	1.1	1.6
110 (maximum)	3.3	1.8	1.1	1.1	1.7

<b>Duration of therapy</b>	Patient dependent, until platelet recovery and / or able to be safely transitioned to warfarin or a separate non intravenous non heparin anticoagulant.
<b>Important Drug Interactions</b>	Other anticoagulants. Prolongs INR will need specific consultation with haematologist when transitioning to warfarin.

Рис. 4. Протокол St George Hospital ICU Bivalirudin protocol [8].  
Fig. 4. St George Hospital ICU Bivalirudin protocol [8].

деление ее типа основываются на клинических и лабораторных данных. Раннее (с 1-х суток применения гепарина) снижение тромбоцитов свидетельствует о ГИТ I типа, но только в том случае, если гепарин не применялся в предшествующие 30 дней. Отмена гепарина приводит к нормализации уровня тромбоцитов. При ГИТ II типа, напротив, снижение тромбоцитов обычно происходит на 5–7-е сутки от начала введения.

У нашего пациента значимое снижение количества тромбоцитов произошло в 1-е сутки после его введения во время КАГ, оно отразило вариант «быстрого» иммунного ответа, обусловленного наличием циркулирующих антител к «комплексу гепарин/PF4».

В отделении имеется опыт ведения кардиохирургических пациентов с ГИТ, однако все случаи ее развития относились исключительно к послеоперационному периоду. Варианты клинического течения включали как длительную (до 120 дней) и выраженную тромбоцитопению без тромбозов, так и непродолжительную тромбоцитопению, но с клинически значимыми венозными тромбозами. В качестве антикоагулянтной терапии использовались фондапаринукс и ривароксабан. Из опубликованных данных и собственного опыта известно, что нефракционированный гепарин чаще вызывает ГИТ, чем низкомолекулярный, что бычий гепарин чаще вызывает ГИТ, чем свиной, и что у 90% больных циркуляция антител

длится до 100 дней, тогда как у 10% — может сохраняться до 100 дней [2, 9].

В нашем случае диагноз «вероятной» ГИТ был поставлен в период предоперационного обследования, и мы принимали решение об антитромботическом ведении на основании информации, что, с одной стороны, ответ будет «быстрым», с другой — на момент операции уровень антител уже был минимальным. В случае развития распространенных тромбозов при быстром и активном ответе мишенью могли быть не только вены, но и коронарные шунты и аортальный клапан. Поэтому использовались меньшие дозы гепарина, параллельный *Cell Saver* и послеоперационная антикоагуляция бивалиридином с быстрым переходом на варфарин.

С 1-х по 5-е сутки мы наблюдали 2-кратное снижение уровня тромбоцитов, которое, вероятнее всего, развилось вследствие применения ИК. Анализ специфических антител показал их отсутствие. Тщательное ультразвуковое наблюдение не обнаружило ни тромбозов магистральных артерий и вен, ни дисфункции протеза аортального клапана. Уровень тромбоцитов вернулся к нормальным значениям уже к концу госпитального периода. Мы не отметили сложностей в титровании дозы бивалирудина и контроля АЧТВ. Согласно протоколу [8], скорость введения была установлена и не менялась на протяжении всего периода применения бивалирудина. Успешное применение



такого протокола дает надежду на оптимистичную практику лечения больных с ГИТ.

## Заключение

ГИТ является тяжелым осложнением терапии гепарином. Своевременная диагностика позволяет вовремя выбрать тактику ведения пациента и снизить риск осложнений ГИТ.

Наше наблюдение демонстрирует успешный опыт ведения пациента с «вероятной» ГИТ во время КШ и ПАК.

Проведение операции у стабильного больного в сроки подострого течения ГИТ, когда уровень антител будет минимальным или нулевым, считаем целесообразным. В таком случае стандартная гепаринизация во время ИК с применением системы *Cell Saver* и последующим переходом на альтернативный антикоагулянт (в нашем случае бивалирудин) позволяет выполнить операцию с меньшими рисками быстрого иммунного ответа и осложнений терапии гепарином.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Зозуля Н.И., Соколова М.А., Мазуров А.В. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019;1:99-114. Vasiliev SA, Gorgidze LA, Moiseeva TN, Al'-Radi LS, Zozulya NI, Sokolova MA, Mazurov AV. heparin-induced thrombocytopenia (review). *Aterotromboz*. 2019;(1):99-114. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>
2. Пирогов А.Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. Механизмы развития, диагностики и методы коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(4):95-103. Pirogov AL. Heparin induced thrombocytopenia in cardiovascular surgery. pathogenesis, diagnostics and correction methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(4):95-103. (In Russ.).
3. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, Hetzer R, Avery E, Spiess B, Lincoff AM. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007;83(2):572-577. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.09.038>
4. Koster A, Spiess B, Chew DP, Krabatsch T, Tambeur L, DeAnda A, Hetzer R, Kuppe H, Smedira NG, Lincoff AM. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology*. 2004;93(3):356-359. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.021>
5. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL 2nd, Kirshner R, Lincoff AM, Spiess BD. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(3):533-539. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.09.057>
6. Покутнев А.П., Ефремушкин А.Г., Косоухов А.П., Дуда А.И., Ефремушкина А.А., Бендриков О.А. Первый опыт применения прямого ингибитора тромбина бивалирудина во время коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в алтайском краевом кардиологическом диспансере. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(1):81-85. Pokutnev AP, Efremushkin AG, Kosoukhov AP, Duda AI, Efremushkina AA, Bendrikov OA. The first experience of application of inhibitor bivalirudin direct trombin during coronary bypass surgery under conditions of extracorporeal circulation in altay regional cardiologic dispensary. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(1):81-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-1-81-85>
7. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2018;2(22):3360-3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
8. Prescribing Protocol SESLHDPR/711 Bivalirudin for Heparin induced Thrombocytopenia (HIT), 2022.
9. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(983):575-582. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.059188>

Поступила 03.03.2023

Received 03.03.2023

Принята к печати 18.08.2023

Accepted 18.08.2023

## Связь изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обоснование и протокол исследования

© Н.А. МИРОНОВ<sup>1</sup>, А.В. ПРИЕЗЖЕВ<sup>2</sup>, А.Н. СВЕШНИКОВА<sup>3</sup>, А.Е. ЛУГОВЦОВ<sup>2</sup>, Н.А. КАРАНАДЗЕ<sup>1</sup>, Л.И. ДЯЧУК<sup>1</sup>, Ю.Л. БЕГРАМБЕКОВА<sup>1</sup>, С.А. ЗАХАРЧУК<sup>4</sup>, Я.А. ОРЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

### Резюме

Протокол научного исследования, разработанный сотрудниками Медицинского научно-образовательного центра, физического факультета и факультета фундаментальной физико-химической инженерии МГУ им. М.В. Ломоносова, посвящен изучению связи изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Важность исследования обусловлена потребностью в разработке новых подходов к диагностике и терапии пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в контексте роста распространенности ХСН в популяции. Исследование фокусируется на комплексе некардиальных причин снижения толерантности к физическим нагрузкам, акцентируя важность эффективности системы крови в связывании и доставке кислорода. Особенностью данного исследования является применение современных оптических технологий и методов искусственного интеллекта. Методы исследования включают измерение микрореологических параметров крови на уровне отдельных клеток и образцов цельной крови, используя современные оптические методы и цифровую обработку изображений. Исследование направлено на изучение роли эритроцитов как индикатора сердечно-сосудистого здоровья, где особое внимание уделяется ширине распределения эритроцитов (RDW) как количественной мере анизоцитоза и комплексному показателю, связанному с различными патологическими процессами при хронических заболеваниях. В исследовании будут изучены деформируемость и агрегация эритроцитов, а также их адгезия к эндотелию стенок кровеносных сосудов, что имеет важное значение для обеспечения адекватной перфузии и доставки кислорода в периферические ткани.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ширина распределения эритроцитов (RDW), микроциркуляция, деформируемость и агрегация эритроцитов, микрореология крови.

### Информация об авторах:

Мионов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6729-4371>

Приезжев А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4216-7653>

Свешникова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4720-7319>

Луговцов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-5222-8267>

Каранадзе Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1072-3670>

Дячук Л.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0368-9408>

Беграмбекова Ю.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-7992-6081>

Захарчук С.А. — <https://orcid.org/0009-0008-8220-351X>

Орлова Я.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

**Автор, ответственный за переписку:** Мионов Н.А. — e-mail: [nikimir29@mail.ru](mailto:nikimir29@mail.ru)

### Как цитировать:

Мионов Н.А., Приезжев А.В., Свешникова А.Н., Луговцов А.Е., Каранадзе Н.А., Дячук Л.И., Беграмбекова Ю.Л., Захарчук С.А., Орлова Я.А. Связь изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обоснование и протокол исследования. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):79–83. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901179>

## Correlation between blood rheology, hemostasis and functional status in patients with chronic heart failure: rationale and study protocol

© N.A. MIRONOV<sup>1</sup>, A.V. PRIEZZHEV<sup>2</sup>, A.N. SVESHNIKOVA<sup>3</sup>, A.E. LUGOVTSOV<sup>2</sup>, N.A. KARANADZE<sup>1</sup>, L.I. DYACHUK<sup>1</sup>, YU.L. BEGRAMBEKOVA<sup>1</sup>, S.A. ZAKHARCHUK<sup>4</sup>, IA.A. ORLOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

<sup>3</sup>Faculty of fundamental physico-chemical engineering, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

The study protocol was developed by the staff of the Lomonosov Moscow State University. This study is devoted to the association between blood rheology, hemostasis and functional status in patients with chronic heart failure (CHF). The importance of this study is determined by the need for new approaches to diagnosis and treatment of elderly patients with cardiovascular diseases, especially in context of widespread CHF in population. The study focuses on non-cardiac causes of impaired tolerance to physical exertion and importance of blood in binding and delivering oxygen. A unique feature of this research is modern optical technologies and artificial intelligence. Diagnostic methods include measuring the microrheological blood parameters at the level of cells and blood samples using modern optical methods and digital image processing. The study aims to explore the role of erythrocytes as an indicator of cardiovascular health. The authors pay a particular attention to red cell distribution width as a quantitative measure of anisocytosis and a complex indicator associated with various pathological processes in chronic diseases. The authors will investigate deformability and aggregation of erythrocytes, as well as their adhesion to vascular endothelium that is crucial for adequate perfusion and oxygen delivery to peripheral tissues.

**Keywords:** *chronic heart failure, Red Cell Distribution Width, Microcirculation, Deformability and Aggregation of Erythrocytes, Blood Microrheology.*

### Information about the authors:

Mironov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6729-4371>

Priezzhev A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4216-7653>

Sveshnikova A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4720-7319>

Lugovtsov A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5222-8267>

Karanadze N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1072-3670>

Dyachuk L.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0368-9408>

Begrambekova Yu.L. — <https://orcid.org/0000-0001-7992-6081>

Zakharchuk S.A. — <https://orcid.org/0009-0008-8220-351X>

Orlova Ia.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

**Corresponding author:** Mironov N.A. — e-mail: [nikimir29@mail.ru](mailto:nikimir29@mail.ru)

### To cite this article:

Mironov NA, Priezzhev AV, Sveshnikova AN, Lugovtsov AE, Karanadze NA, Dyachuk LI, Begrambekova YuL, Zakharchuk SA, Orlova IaA.

Correlation between blood rheology, hemostasis and functional status in patients with chronic heart failure: rationale and study protocol.

*Russian Cardiology Bulletin.* 2024;19(1):79–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901179>

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из наиболее распространенных и тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Снижение переносимости нагрузок начинает проявляться уже на ранних стадиях ХСН, провоцирует ухудшение качества жизни и становится предиктором неблагоприятного прогноза этой категории пациентов. Ухудшение функционального состояния при ХСН определяется комплексом причин, среди которых играет роль не только снижение сердечного выброса, но и патологическое ремоделирование дыхательной системы, дисфункция скелетной мускулатуры, железодефицит и ряд других некардиальных механизмов. Современные исследования показывают, что микрореологические изменения, включая свойства эритроцитов и тромбоцитов, могут

играть важную роль в развитии и прогрессировании ХСН [3, 4]. Эти изменения оказывают значительное влияние на микроциркуляцию, общее периферическое сопротивление сосудов и кровообращение в целом [5]. Деформируемость эритроцитов, их способность к агрегации и адгезии к эндотелиальным клеткам стенок кровеносных сосудов важны для поддержания нормальной гемодинамики на микрососудистом уровне [6, 7]. Изменения в этих параметрах могут приводить к нарушениям в кровообращении, способствуя развитию и прогрессированию ХСН [8]. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению связей микрореологии крови, системы гемостаза с прогнозом и функциональным статусом пациентов с ХСН [9]. Понимание этой взаимосвязи может помочь в вопросе разработки новых методов диагностики и терапии хронических заболеваний, ассоциированных с возрастом [10, 11].

Современные технологии, включая оптические методы и методы искусственного интеллекта, открывают новые возможности в этом направлении [12], однако их использо-

вание вне рамок научных исследований ограничено. Среди параметров, входящих в рутинный клинический анализ крови, косвенным маркером способности крови к эффективно связыванию и доставке кислорода может стать ширина распределения эритроцитов (RDW). RDW является количественной мерой анизоцитоза и долгое время считалось, что этот параметр отражает исключительно дефицит железа, витамина B<sub>12</sub> или фолиевой кислоты и является маркером повышенной деструкции эритроцитов вследствие гемолиза. Современные данные свидетельствуют, что повышенная RDW может быть интегративным показателем нескольких потенциально важных патофизиологических процессов при сердечной недостаточности, независимо от уровня гемоглобина [13, 14]. Однако данные относительно связи изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального состояния эндотелия микрососудистого русла с RDW крайне ограничены. Выявление подобных взаимосвязей сможет расширить возможности для скрининга и мониторинга системных процессов микроциркуляции у пациентов с хроническими заболеваниями, ассоциированными с возрастом.

Цель исследования — изучение связи изменений микрореологии крови и системы гемостаза с функциональным статусом пациентов с ХСН.

#### Задачи исследования:

- 1) Оценить связь RDW, получаемой при рутинном клиническом анализе крови, с переносимостью физических нагрузок у пациентов с ХСН.
- 2) Изучить изменения микрореологии крови, системы гемостаза и функционального состояния эндотелия микрососудистого русла у пациентов с ХСН.
- 3) Выявить связь изменения распределений эритроцитов по размерам и деформируемости для эритроцитов разных возрастов.
- 4) Определить параметры агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также другие показатели системы гемостаза и состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН.
- 5) Определить *ex vivo* параметры тромбообразования и провоспалительный статус крови пациентов с ХСН.
- 6) Выявить изменения микрореологии крови, системы гемостаза и функционального состояния эндотелия микрососудистого русла, которые могут быть связаны с повышением RDW, получаемой при рутинном клиническом анализе крови.

## Материал и методы

Данное исследование является одномоментным. Набор пациентов будет проводиться во время плановых амбулаторных визитов или плановой госпитализации. В исследование будут включены пациенты, которые подписали информированное согласие и соответствуют установленным критериям включения, не имея при этом критериев невключения. Для достижения цели и задач исследования никаких изменений в медикаментозной терапии участников не требуется.

#### Критерии включения

- Пациенты с верифицированным диагнозом ХСН II—III ФК (NYHA) с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) и добровольцы без ССЗ мужского и женского полов в возрасте 40 лет и старше, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования протокола.

- Наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

#### Критерии невключения

- Пациенты с острым инфарктом миокарда в предшествующие 12 мес и получающие двойную дезагрегантную терапию.
- Пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес.
- Анемия.
- Инсульт с выраженными неврологическими нарушениями, ортопедические нарушения, препятствующие проведению нагрузочного теста.
- Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Другое заболевание легких, способное повлиять на результаты нагрузочного теста.
- Пациенты с фибрилляцией предсердий, требующие антикоагулянтной терапии.
- Онкологические или системные заболевания в анамнезе.
- Психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.
- Неспособность/нежелание пациента предоставить подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Беременность и лактация.
- Первичные и вторичные эритроцитозы.

Всего планируется включение 30 добровольцев мужского и женского полов в возрасте 40 лет и старше: 20 пациентов, страдающих ХСН II—III ФК (NYHA) с низкой и промежуточной фракцией выброса ЛЖ, и 10 добровольцев, не имеющих ССЗ. Общая продолжительность участия каждого пациента в исследовании будет соответствовать времени, необходимому для забора биологического материала и проведения необходимых исследований, включая проведение 6-минутного теста ходьбы (6ТХ), рутинного клинического и биохимического анализов крови, а также измерение микрореологических параметров. Планируется, что набор пациентов будет осуществляться в течение 24 мес.

После подписания информированного согласия на этапе скрининга будет проведено комплексное обследование всех потенциальных участников исследования, включая сбор анамнестических данных, объективное обследование для оценки соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. После включения в исследование будет проведен 6ТХ и осуществлен забор периферической крови для оценки параметров клинического и биохимического анализов крови, в том числе СОЭ и СРБ, для оценки провоспалительного статуса пациентов, а также микрореологических параметров:

1. Индекс деформируемости эритроцитов (ИД) — измеряется лазерной дифрактометрией с использованием лазерного агрегометра-дифрактометра эритроцитов Rheoscan-AnD-300.
2. Индекс агрегации эритроцитов (ИА) — определяется с помощью лазерной агрегометрии на том же оборудовании.
3. Характерное время образования агрегатов эритроцитов (T1/2) — также определяется с использованием лазерной агрегометрии.
4. Критическое сдвиговое напряжение (КСН) — измеряется на лазерном агрегометре-дифрактометре эритроцитов.
5. Скорость и индекс агрегации тромбоцитов (САТ и ИАТ) — измеряются турбидиметрией и светопусканием на лазерном агрегометре тромбоцитов Биола.



6. Сила и скорость агрегации одиночных эритроцитов (САЭ, СкАЭ) и сила дезагрегации (СДЭ) — определяются с помощью оптического пинцета.
7. Ширина распределения эритроцитов по размерам (RDW) — измеряется лазерной дифрактометрией на экацитометре эритроцитов в рамках рутинного клинического анализа крови.

## Статистический анализ

Статистическую обработку планируется проводить в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Проверка данных на соответствие нормальному характеру распределения будет осуществляться с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для характеристик с нормальным распределением будут определены следующие статистические параметры: арифметическое среднее (M), стандартное отклонение (SD). Для характеристик с ненормальным распределением были определены следующие статистические параметры: медиана (Me), интерквартильный размах (25%; 75%; Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). При сравнении групп пациентов в зависимости от характера распределений будут использованы *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна—Уитни. Значения результатов измерений, относящихся к категориальным (качественным) данным, будут представлены в виде абсолютного и относительного (доли или проценты) количества наблюдений. Анализ категориальных данных будет проводиться с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи исследуемых параметров будут использоваться методы корреляционного анализа, а также одно- и многофакторный регрессионный и логистический анализ.

В ходе проведения анализа возможно расширение перечня используемых методов, если это будет необходимо для проведения качественного статистического анализа.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. (2023). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
3. Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, Malysheva Y, Petrochenko A, Yakusevich V, Oslaykova A. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2017;65(4):383-391. <https://doi.org/10.3233/CH-16206>
4. Miličić D, Jakuš N, Fabijanović D. Microcirculation and Heart Failure. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(25):2954-2959. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180625143232>
5. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(13):1352-1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
6. Guizouarn H, Barshtein G. Editorial: Red Blood Cell Vascular Adhesion and Deformability, Volume II. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:849608. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.849608>
7. Mohaissen T, Proniewski B, Targosz-Korecka M, Bar A, Kij A, Bulat K, Wajda A, Blat A, Matyjaszczyk-Gwarda K, Grosicki M, Tworzydło A, Sternak M, Wojnar-Lason K, Rodrigues-Diez R, Kubisiak A, Briones A, Marzec KM, Chlopicki S. Temporal relationship between systemic endothelial dysfunction and alterations in erythrocyte function in a murine model of chronic heart failure. *Cardiovascular Research*. 2022;118(12):2610-2624. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab306>
8. Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):817-828. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa009>
9. Klimczak-Tomaniak D, de Bakker M, Bouwens E, Akkerhuis KM, Baart S, Rizopoulos D, Mouthaan H, van Ramshorst J, Germans T, Constantinescu A, Manintveld O, Umans V, Boersma E, Kardys I. Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHIFT study). *Scientific Reports*. 2022;12(1):2795. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06698-3>
10. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(2):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>

## Этические аспекты

Исследование будет проводиться в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА последнего пересмотра (2013, Бразилия), правилами Надающей клинической практики, другими применимыми в Российской Федерации нормативными документами. Конфиденциальность личных и медицинских данных участников будет строго соблюдаться в соответствии с требованием этических норм и настоящим законодательством. Протокол одобрен локальным Этическим комитетом МНОЦ МГУ 16 октября 2023 г.

## Заключение

Современные исследования показывают, что изменения свойств эритроцитов могут играть важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ. В ряде опубликованных работ показана ассоциация переносимости нагрузок и прогноза при ХСН с RDW. Однако ее механизмы и причины пока не установлены.

Анизотоз, определяемый по увеличению RDW, может усугублять нарушения микроциркуляции, снижая функциональные возможности пациентов с ХСН. Если эта гипотеза подтвердится, откроются новые возможности для разработки и мониторинга таргетных вмешательств, направленных на повышение толерантности к нагрузкам пациентов с ХСН.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Программы развития МГУ, проект №23-Ш06-03.

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

11. Bhatt AS, Vaduganathan M, Ibrahim NE. Personalizing Comprehensive Disease-Modifying Therapy: Obstacles and Opportunities. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(2):85-88. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.10.008>
12. Khan MS, Arshad MS, Greene SJ, Van Spall HGC, Pandey A, Vemulapalli S, Perakslis E, Butler J. Artificial intelligence and heart failure: A state-of-the-art review. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(9):1507-1525. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2994>
13. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>
14. Каранадзе Н.А., Беграббекова Ю.Л., Борисов Е.Н., Орлова Я.А. Ширина распределения эритроцитов как предиктор низкой толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(4):30-35. Karanadze NA, Begrambekova YuL, Borisov EN, Orlova YaA. Red cell distribution width as a predictor of impaired exercise capacity in patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2022;62(4):30-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1813>

Поступила 27.11.2023

Received 27.11.2023

Принята к публикации 24.01.2024

Accepted 24.01.2024

## К юбилею Анатолия Николаевича Самко

### By the anniversary of A.N. Samko

10 февраля 2023 г. свой юбилей отмечает доктор медицинских наук, профессор Анатолий Николаевич Самко.

После окончания школы он поступил на лечебный факультет ММСИ им. Н.А. Семашко, где успешно завершил обучение, получив специальность врача. С 1983 г. по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, а в 1996 г. занял почетное место руководителя лаборатории рентгенэндоваскулярных методов лечения, затем руководителя отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения института.

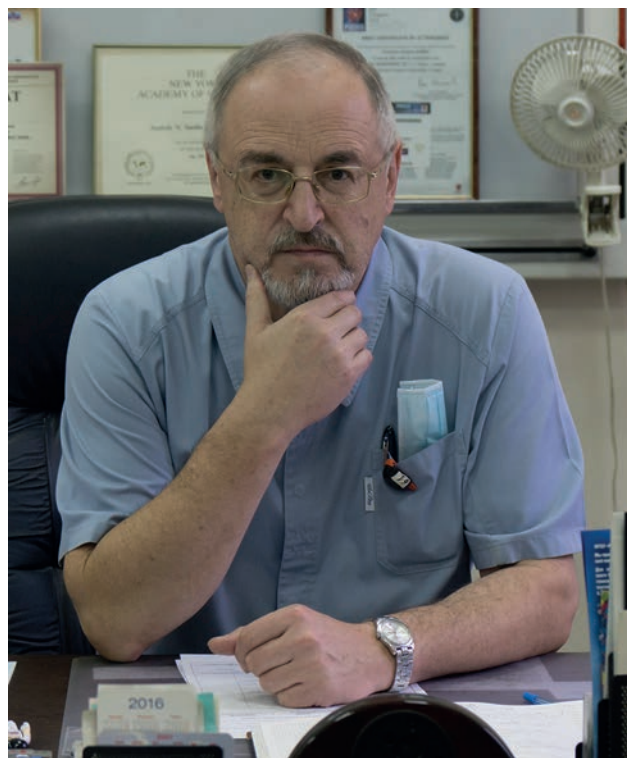
Анатолий Николаевич Самко — один из пионеров рентгенхирургии в России. Он является выдающимся специалистом в своей области. За годы работы в Институте зарекомендовал себя как высококвалифицированный специалист в области инвазивных методов диагностики и лечения кардиологических больных, блестяще владеет всеми методами ангиографии и катетеризации сердца и сосудов.

Под его руководством защищены 4 докторские и 15 кандидатских диссертаций, он является автором или соавтором более 250 печатных работ, членом редколлегии «Европейского журнала общей медицины», «Международного журнала интервенционной кардиоангиологии», журнала «Атеросклероз и дислипидемии», журнала «Эндоваскулярная хирургия».

Компетентность, профессионализм и этичность делают Анатолия Николаевича чрезвычайно востребованным и уважаемым врачом во всем мире. А.Н. Самко является почетным членом Американского общества по ангиографии и коронарным интервенциям (SCAI).

За заслуги в научном и клиническом труде Анатолий Николаевич Самко был удостоен множества наград: «Звезда Вернадского» 2-й степени, знак «Отличник здравоохранения», медаль «В память 850-летия Москвы», почетная грамота Минздрава России за «Заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд». Ему безмерно благодарны тысячи пролеченных им пациентов.

Анатолий Николаевич Самко активно принимает участие в образовании врачей и формировании профессионального сообщества. Так, под его руководством была организована одноименная ежегодная конференция «САМКО» — саммит по кардиоваскулярным осложнениям,



ям, которая стала площадкой для обмена опытом и знаниями специалистов по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.

Анатолий Николаевич Самко является выдающимся врачом и руководителем.

*Глубокоуважаемый Анатолий Николаевич! Примите наши самые искренние и теплые поздравления! Коллектив ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России и члены редакционной коллегии журнала «Кардиологический Вестник» желают Вам доброго здоровья и благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих успехов!*

*Благодарим Анатолия Николаевича за его труды и желаем дальнейшей плодотворной работы!*

## Объявление о конкурсе на соискание Золотой медали Е.И. Чазова, проводимом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России в 2024 году, приуроченному к 95-летию со дня рождения академика Е.И. Чазова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации объявляет конкурс на соискание Золотой медали Е.И. Чазова.

Золотая медаль Е.И. Чазова присуждается отечественным и иностранным ученым за работы в области кардиологии большого научного и практического значения.

Срок представления работ до 30 апреля 2024 г.

### Общие положения

В целях поощрения ученых за научные труды, научные открытия и изобретения в области кардиологии, имеющие значение для науки и практики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее — ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России) присуждает Золотую медаль Е.И. Чазова.

Золотая медаль Е.И. Чазова присуждается ученым советом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России на основании результатов конкурса, объявляемого Учреждением.

Золотая медаль Е.И. Чазова присуждается за выдающиеся научные работы, открытия и изобретения или по совокупности работ большого научного и практического значения.

В конкурсе на соискание Золотой медали Е.И. Чазова могут участвовать лишь отдельные лица персонально. При представлении работ выдвигаются ведущие авторы.

Работы, удостоенные государственной премии, а также именных государственных и иных премий, на соискание Золотой медали Е.И. Чазова не принимаются.

Право выдвижения кандидатов на соискание Золотой медали Е.И. Чазова предоставляется:

- ученым советам НИИ клинической кардиологии им. акад. А.Л. Мясникова и НИИ экспериментальной кардиологии им. акад. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России;
- академикам и членам-корреспондентам Российской академии наук;
- ученым советам научных и высших учебных учреждений;
- научным обществам.



Организации или отдельные лица, выдвинувшие кандидата на соискание Золотой медали Е.И. Чазова, обязаны представить в адрес ученого совета ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России:

- мотивированное представление, включающее научную характеристику работы, ее значение для развития науки и практического здравоохранения;
- опубликованную научную работу (серию работ), материалы научного открытия или изобретения;
- сведения об авторе (перечень основных научных работ, открытий, изобретений, место работы и занимаемая должность, домашний адрес, номера служебного и домашнего телефонов);
- справку о том, что представляемая на конкурс работа или совокупность работ ранее не были удостоены Государственных премий.

Решения ученого совета ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России о присуждении Золотой медали Е.И. Чазова, а также краткие аннотации о работах, удостоенных Золотой медали Е.И. Чазова, публикуются на официальном сайте Учреждения и в журнале «Кардиологический вестник».

Золотая медаль Е.И. Чазова, а также диплом о присуждении Золотой медали, вручаются удостоенным их лицам на заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Справки по телефону: +7(903)207-1255



# КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ (РНМОТ)

# 2024

НАЗВАНИЕ	ДАТА	ГОРОД	АДРЕС
106-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	21 марта	Оренбург	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Г. Оренбург, Советская ул. 6
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	4 апреля	Сургут	БУ ВО СурГУ, ул. Энергетиков, 8, Сургут
Форум терапевтов СКФО	18 апреля	Ставрополь	ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, г. Ставрополь, улица Мира, д. 310
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	25 апреля	Воронеж	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж, ул. Студенческая,10
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	16 мая	Петрозаводск	Отель Фрегат 4*, Петрозаводск, пр. Карла Маркса, 1А
Форум Мультидисциплинарный больной, Конференция молодых терапевтов	23–24 мая	Екатеринбург	Конгресс отель Екатеринбург, Екатеринбург, ул. Бебеля, 59
107-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	30 мая	Краснодар	Отель Crowne Plaza Krasnodar Centre, г. Краснодар, ул. Красная, 109
108-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	6 июня	Калининград	Holiday Inn, ул. Виктора Гюго, 1, Калининград
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	18 июня	Волгоград	Hilton Garden Inn Volgograd, просп. Им. В.И. Ленина, 56А, Волгоград
109-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ, 2-я студенческо-ординаторская олимпиада РНМОТ	20–21 июня	Саранск	ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Большевикская ул., 68/1
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	12 сентября	Нальчик	ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик, ул. Инессы Арманд, 1 «а»
110-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	17 сентября	Белгород	Онлайн
111-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	19 сентября	Барнаул	ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	3 октября	Набережные Челны	Бизнес-отель Татарстан, 29, посёлок ГЭС, 4-й комплекс, Набережные Челны
112-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	9 октября	Симферополь	Онлайн
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	18 октября	Чита	ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, ул. Горького, 39А, Чита
113-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	24 октября	Чебоксары	ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Московский пр., 45
Форум терапевтов СибФО	30–31 октября	Новосибирск	ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
19-й Национальный конгресс терапевтов (НКТ)	20–22 ноября	Москва	МВЦ Крокус Экспо, Крокус Экспо, г. Красногорск, Международная улица, 16
114-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	5 декабря	Тверь	ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, улица Советская, дом 4

На правах рекламы

## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ СЕМИНАРЫ

ДАТА	ГОРОД	АДРЕС
14 марта	Мурманск	AZIMUT Сити Отель Мурманск, Г. Мурманск, проспект Ленина 82
26 апреля	Липецк	Липецкая областная клиническая больница, Липецк, ул. Зегеля, 6
28 мая	Ялта	онлайн
3 июня	Кемерово	Олимп-Плаза, ул. Рукавишниковая, 20, Кемерово
27 июня	Дербент	ГБУ, Государственный Лезгинской Музыкально Драматический Театр им. С.Стальского, ул. Буйнакского, 49Б, Дербент
6 сентября	Томск	ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Московский тракт, 2
24 сентября	Красноярск	Hilton Garden Inn Krasnoyarsk, ул. Молокова, 37, Красноярск
26 сентября	Великий Новгород	ФГБОУ ВО «НовГУ» Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41
15 октября	Кисловодск	Green Resort Hotel&Spa, ул. Шаумяна, 31/33, Кисловодск
19 декабря	Ростов-на-Дону	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ МОСКОВСКОГО РЕГИОНАЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РНМОТ

ДАТА	АДРЕС
20 марта	Москва, улица Лесная, д. 15
17 апреля	Москва, улица Лесная, д. 15
15 мая	Москва, улица Лесная, д. 15
19 июня	Москва, улица Лесная, д. 15
18 сентября	Москва, улица Лесная, д. 15
16 октября	Москва, улица Лесная, д. 15
20 ноября	Москва, улица Лесная, д. 15
18 декабря	Москва, улица Лесная, д. 15

На правах рекламы

# 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, соответствовали 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 языке. 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 названия статьи.

**По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).** Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

**Единственно правильное оформление ссылки DOI:** <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

**Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования**

**Журнальные статьи:** фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в **стандарте BSI** (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

**Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.**

#### 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>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008.  
Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.  
*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).



## Договор (публичная оферта)\*

г. Москва

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

### 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

### 2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1,1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

### 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

### 4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

### 5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.



МЕДИА  
СФЕРА

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте [mediasphera.ru](http://mediasphera.ru)



#### **Подписка на почте:**

- онлайн, не выходя из дома: [podpiska.pochta.ru](http://podpiska.pochta.ru)
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

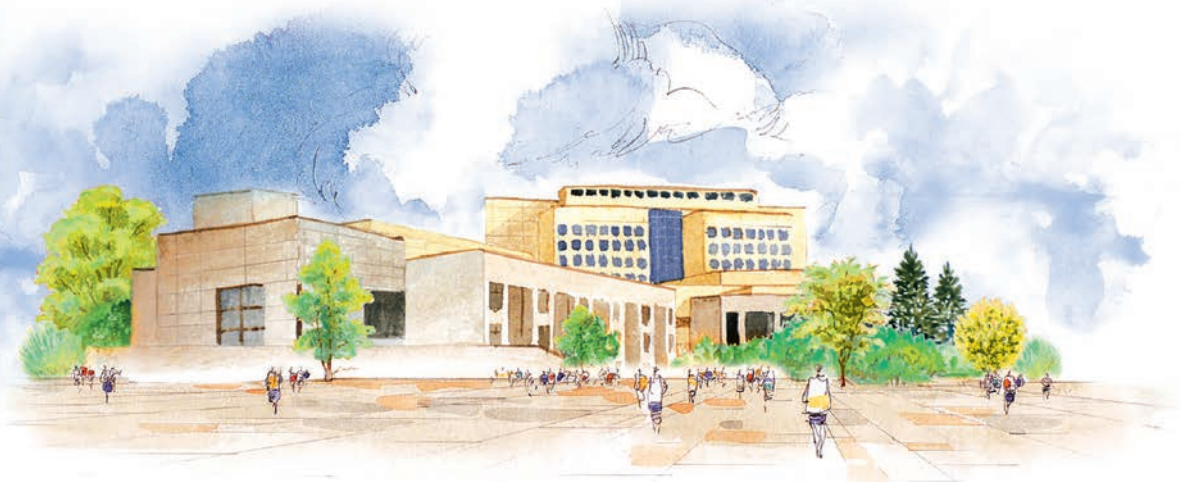
#### **Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:**

- «Агентство Книга-Сервис»: [aks.ru](http://aks.ru)
- «Урал-Пресс»: [ural-press.ru](http://ural-press.ru)

#### **По вопросам подписки:**

- [zakaz@mediasphera.ru](mailto:zakaz@mediasphera.ru)
- +7 495 482 4329

# ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» И 64-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ 4–6 ИЮНЯ 2024 ГОДА, МОСКВА



**Глубокоуважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» и 64-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 4-6 июня 2024 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.



