

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 3, 2024

Том XIX



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К НАМ В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ

- Дайджесты свежих номеров журналов, книжных новинок
- Новости медицины и здравоохранения
- Гайды по ключевым изменениям в работе врачей
- Анонсы медицинских конференций и вебинаров
- Бонусы и акции на подписку периодики



vk.com/mediaspheraru
t.me/mediasphera



mediasphera.ru

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

Издательство «Медиа Сфера»

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

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), 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:
Л.С. Монахова, М.Л. Калужнин
Корректор: О.М. Тарарина

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 07.10.2024
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 14
Заказ №759
Отпечатано в типографии «WAYprint»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 19

№3 • 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. Акчурина (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), академик 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.
А.А. Ширяев (Россия), член-корр. РАН, 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 (Беларусь), 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

№3' 2024

Vol. XIX

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 19

No. 3 • 2024

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

MEDIA SPHERA Publishing House:

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)

A.A. Shiryaev (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

- Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Шангина А.М., Лазарева Н.В., Рейтблат О.М., Сипачев Н.В., Кущева А.М., Шилкина Е.З., Бойцов С.А.*
 Алгоритм организации помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью.
 Пять шагов к успеху 6

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Эргашева У.П., Панченко Е.П., Никитин Е.А.*
 Фибрилляция предсердий и кровотечения — осложнения таргетной терапии у больных хроническим лимфолейкозом, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых причин 16
- Поляков Р.С., Власко Г.С., Чаргазия Ш.Г., Кур-ипа К.А., Карук М.В., Пурецкий М.В., Марданян Г.В., Пиркова А.А., Абугов С.А.*
 Ближайшие результаты эндопротезирования торакоабдоминальных аневризм аорты многобраншевым стент-графтом: систематический обзор и метаанализ исследований за последние 5 лет 26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Горбунов А.С., Сидорова М.В., Палькеева М.Е., Молокоедов А.С., Писаренко О.И.*
 Экзогенный агонист рецептора GalR2 уменьшает реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы. 37
- Зауралов О.Е., Ардеев В.Н., Демин В.В., Бабунашвили А.М., Кислухин Т.В., Меркулов Е.В., Костырин Е.Ю., Игнатов В.А., Козлов С.В., Тепляков Д.В., Губаренко Е.Ю., Кочергин Н.А., Шлойдо Е.А., Асадов Д.А.*
 Роль внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока в определении стратегии лечения у пациентов с острым коронарным синдромом. Анализ итогов работы Российского регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии за 2021—2022 гг. 43
- Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Петелина Т.И.*
 Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: динамика морфофункционального состояния сердца у пациентов с перенесенной COVID-19-пневмонией в течение 2 лет наблюдения 53
- Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Мельникова О.П., Ефимова А.А.*
 Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка. 62
- Сырхаева А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Шария М.А., Скворцов А.А., Мукинова М.Д., Ширкин А.В., Терещенко С.Н., Терновой С.К.*
 Использование дистанционного диэлектрического исследования для оптимизации терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. 71
- Рытова Ю.К., Гулян Р.Г., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Мнацаканян М.Г., Затолоцкая Ю.И., Анохина А.Р., Дубровская Я.А., Степанова Н.В., Сотникова М.И., Анохина В.С., Лозинская Ю.В., Доронкина О.А., Вайнштейн И.В., Краповицкая Н.В., Бойцов С.А.*
 Медикаментозная терапия пациентов с инфарктом миокарда на госпитальном этапе в Российской Федерации по данным регистра РЕГИОН-ИМ. Соответствие клиническим рекомендациям 81

Шитов В.Н., Самойленко Л.Е., Меркулова И.Н., Сергиенко В.Б.
Симпатическая иннервация левого желудочка у больных инфарктом миокарда
в остром и отдаленном периодах92

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Фролова Ю.В., Вилижинская К.А., Иванов В.А., Айдамиров Я.А., Гиоева З.В.,
Козлова М.А., Кактурский Л.В., Арешидзе Д.А., Евсеев Е.П.*
Пациентка среднего возраста с ранней манифестацией постлучевого
констриктивного перикардита: клинический случай98

*Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Арутюнян Г.К., Азимова М.Р., Костина К.Н.,
Сивакова О.А., Сапельников О.В.*
Опыт эндоваскулярного закрытия открытого овального окна под контролем
внутрисердечной эхокардиографии без применения флюороскопии.104

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ111

FRONT-PAGE ARTICLE

Ageev F.T., Blankova Z.N., Svirida O.N., Shangina A.M., Lazareva N.V., Reitblat O.M., Sipachev N.V., Kushcheva A.M., Shilkina E.Z., Boytsov S.A.
 Care algorithm for patients with chronic heart failure. Five steps to success 6

REVIEW ARTICLES

Ergasheva U.P., Panchenko E.P., Nikitin E.A.
 Atrial fibrillation and bleeding as complications of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia with impact on cardiovascular mortality 16

Polyakov R.S., Vlasko G.S., Chargazia Sh.G., Kur-ipa K.A., Karuk M.V., Puretsky M.V., Mardanyan G.V., Pirkova A.A., Abugov S.A.
 Short-term results of endovascular thoracoabdominal aortic repair with multi-branched stent-graft: a systematic review and meta-analysis over the last 5 years 26

ORIGINAL ARTICLES

Gorbunov A.S., Sidorova M.V., Palkeeva M.E., Molokoedov A.S., Pisarenko O.I.
 Exogenous GalR2 receptor agonist reduces reperfusion injury in isolated rat heart 37

Zauralov O.E., Ardeev V.N., Demin V.V., Babunashvili A.M., Kislukhin T.V., Merkulov E.V., Kostyrin E.Yu., Ignatov V.A., Kozlov S.V., Teplyakov D.V., Gubarenko E.Yu., Kochergin N.A., Shloido E.A., Asadov D.A.
 Intravascular imaging and physiological assessment of coronary blood flow for treatment strategy in patients with acute coronary syndrome. Analysis of Russian registry of intravascular imaging and physiological methods in 2021–2022 43

Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Musikhina N.A., Petelina T.I.
 Heart failure with preserved ejection fraction: morphofunctional state of the heart throughout 2 years after COVID-19 pneumonia 53

Komissarova S.N., Rineiska N.M., Melnikova O.P., Efimova A.A.
 Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy 62

Syrkhaeva A.A., Nasonova S.N., Zhirov I.V., Shariya M.A., Skvortsov A.A., Muksinova M.D., Shirkin A.V., Tereshchenko S.N., Ternovoy S.K.
 Remote dielectric sensing to optimize therapy for acute decompensation of heart failure 71

Rytova Yu.K., Gulyan R.G., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N., Erlikh A.D., Pevsner D.V., Mnatsakanyan M.G., Zatolotskaya Yu.I., Anokhina A.R., Dubrovskaya Y.A., Stepanova N.V., Sotnikova M.I., Anokhina V.S., Lozinskaya Yu.V., Doronkina O.A., Weinstein I.V., Krapovitskaya N.V., Boytsov S.A.
 In-hospital therapy for myocardial infarction in the Russian Federation according to the REGION-IM registry: compliance with clinical guidelines 81

Shitov V.N., Samoilenko L.E., Merkulova I.N., Sergienko V.B.
 Sympathetic innervation of the left ventricle in patients with myocardial infarction in acute and long-term period 92

CASE REPORT

Frolova Yu.V., Vilzhinskaya K.A., Ivanov V.A., Aidamirov Ya.A., Gioeva Z.V., Kozlova M.A., Kaktursky L.V., Areshidze D.A., Evseev E.P.
 A middle-aged patient with early manifestations of post-radiation constrictive pericarditis: case report 98

Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Arutyunyan G.K., Azimova M.R., Kostina K.N., Sivakova O.A., Sapelnikov O.V.
 Endovascular closure of patent foramen ovale under intracardiac echocardiography guidance without fluoroscopy 104

INSTRUCTION FOR AUTHORS 111

Алгоритм организации помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Пять шагов к успеху

© Ф.Т. АГЕЕВ¹, З.Н. БЛАНКОВА¹, О.Н. СВИРИДА¹, А.М. ШАНГИНА¹, Н.В. ЛАЗАРЕВА¹, О.М. РЕЙТБЛАТ², Н.В. СИПАЧЕВ³, А.М. КУШЕВА³, Е.З. ШИЛКИНА⁴, С.А. БОЙЦОВ¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский институт кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №1»;

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная больница №12»;

⁴Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области, «Воронежская областная клиническая больница №1»

Резюме

В настоящее время система оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционирует недостаточно эффективно. Ее совершенствование требует проведения целого комплекса мероприятий.

В статье представлен алгоритм организации помощи пациентам с ХСН в пяти шагах с учетом действующих российских федеральных нормативов, клинических рекомендаций и опубликованных ранее методических рекомендаций по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с ХСН и для медицинских сестер кабинетов ХСН.

Ключевые слова: алгоритм, организация помощи, регистр, бесшовная помощь, хроническая сердечная недостаточность.

Информация об авторах:

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Бланкова З.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-9858-6956>

Свирида О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Шангина А.М. — <https://orcid.org/0009-0003-0740-0672>

Лазарева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-0669>

Рейтблат О.М. — <https://orcid.org/0000-0002-9407-5497>

Сипачев Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2178-7300>

Кушева А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-8893-4937>

Шилкина Е.З. — <https://orcid.org/0009-0001-8563-8526>

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

Автор, ответственный за переписку: Бланкова З.Н. — zoyablankova@mail.ru

Как цитировать:

Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Шангина А.М., Лазарева Н.В., Рейтблат О.М., Сипачев Н.В., Кушева А.М., Шилкина Е.З., Бойцов С.А. Алгоритм организации помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Пять шагов к успеху.

Кардиологический вестник. 2024;19(3):6–15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190316>

Care algorithm for patients with chronic heart failure. Five steps to success

© F.T. AGEEV¹, Z.N. BLANKOVA¹, O.N. SVIRIDA¹, A.M. SHANGINA¹, N.V. LAZAREVA¹, O.M. REITBLAT², N.V. SIPACHEV³, A.M. KUSHCHEVA³, E.Z. SHILKINA⁴, S.A. BOYTSOV¹

¹Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology named after acadimition E. Chazov» Ministry of Health of the Russian Federation;

²State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region «Regional Clinical Hospital No. 1»;

³State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region «Regional Clinical Hospital No. 12»;

⁴Budgetary healthcare institution of the Voronezh region «Voronezh regional clinical hospital No. 1»

Abstract

Currently, medical care to patients with chronic heart failure (CHF) does not function effectively enough. Improvement of care requires a whole range of measures. We present care algorithm for patients with CHF in five steps taking into account current federal standards, clinical guidelines and previously published methodological recommendations for improving medical care to patients with CHF and for nurses in CHF offices.

Keywords: algorithm, organization of care, registry, seamless care, chronic heart failure.

Information about the authors:

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>
 Blankova Z.N. — <https://orcid.org/0000-0002-9858-6956>
 Svirida O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>
 Shangina A.M. — <https://orcid.org/0009-0003-0740-0672>
 Lazareva N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-0669>
 Reitblat O.M. — <https://orcid.org/0000-0002-9407-5497>
 Sipachev N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2178-7300>
 Kushcheva A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-8893-4937>
 Shilkina E.Z. — <https://orcid.org/0009-0001-8563-8526>
 Boytsov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>
Corresponding author: Blankova Z.N. — zoyabblankova@mail.ru

To cite this article:

Ageev FT, Blankova ZN, Svirida ON, Shangina AM, Lazareva NV, Reitblat OM, Sipachev NV, Kushcheva AM, Shilkina EZ, Boytsov SA. Care algorithm for patients with chronic heart failure. Five steps to success. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190316>

В 2020 г. группой авторов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦК) им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России были предложены меры по совершенствованию оказания помощи при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и опубликованы методические рекомендации для работы медицинских сестер кабинетов ХСН [1, 2]. Принципиальные подходы в создании системы медицинской помощи больных ХСН предполагают тесное взаимодействие между специалистами по сердечной недостаточности (СН) во всех звеньях здравоохранения («бесшовная модель помощи»). При данной организации помощи пациенты с ХСН будут находиться под постоянным контролем специально подготовленных медицинских работников. Было предложено создание в каждом регионе сети кардиологических отделений стационаров и кабинетов кардиологов, специализирующихся на лечении пациентов с ХСН (с хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающимися СН) в медицинских организациях каждого уровня здравоохранения (Центров и Кабинетов ХСН).

В связи с возникшими региональными запросами в данной статье представлены предложения по пошаговому алгоритму создания системы оказания помощи пациентам с ХСН.

Шаг 1. Планирование

Обсуждение мероприятий совершенствования помощи пациентам с ХСН целесообразно проводить коллегиально с участием лиц, ответственных за организацию медицинской помощи на всех ее уровнях: руководитель подразделения организации помощи взрослому населению региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, главный внештатный кардиолог региона, главный внештатный терапевт региона, представитель территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), главные врачи медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях региона, специалист регионального медицинского информационно-аналитического центра (рМИАЦ), а также лицо, ответственное за информационную поддержку.

Итогом обсуждения должен быть план действий по организации помощи пациентам с ХСН:

1.1 Формирование перечня медицинских организаций, в которых планируется создание Центров и Кабинетов ХСН с учетом географических особенностей региона и доступности медицинской помощи.

Стационарную помощь пациентам с ХСН предлагается оказывать в Центрах ХСН, организованных на функциональной основе медицинских организаций каждого уровня здравоохранения:

- Первичные Центры ХСН рекомендуется создавать на базе кардиологических, а при их отсутствии — терапевтических отделений городских (ГБ), центральных районных (ЦРБ) больниц (медицинских организаций 1-го уровня здравоохранения).
- Межрайонные Центры ХСН рекомендуется организовывать на базе отделений кардиологии медицинских организаций 2-го уровня здравоохранения.
- Региональные Центры ХСН рекомендуется формировать на базе отделений кардиологии на базе медицинской организации 3-го уровня здравоохранения.

Важно, чтобы Центры ХСН были оснащены палатами реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ).

Амбулаторную помощь больным ХСН рекомендуется оказывать в Кабинетах ХСН. Согласно Порядку оказания медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) (Приказ Минздрава России №918н от 15.11.2012), «кабинет ХСН» как структурная единица отсутствует, в силу чего может быть организован на функциональной основе кабинета кардиолога [3]:

- Первичные Кабинеты ХСН могут быть созданы в медицинских организациях разного уровня здравоохранения в зависимости от плотности населения (на базе городской или районной поликлиники) из расчета 1 кабинет на 100–200 тыс. населения в регионах с высокой плотностью населения и 1 кабинет на 50–100 тыс. населения в регионах с низкой плотностью населения. В ряде регионов РФ сложился опыт создания Кабинетов ХСН на основе кабинетов контроля международного нормализованного отношения и кабинетов высокого сердечно-сосудистого риска, что представляется целесообразным.
- Региональные Кабинеты ХСН целесообразно формировать в консультативной поликлинике при медицинской организации 3-го уровня здравоохранения или краевом/областном/республиканском кардиологическим диспансере.

В тех случаях, когда нет возможности создания первичного Кабинета ХСН на базе городской или районной поликлиники, рекомендуется динамическое наблюдение пациентов с ХСН в региональном Кабинете ХСН на базе медицинской организации 3-го уровня здравоохранения.

1.2 Оценка кадровой и материально-ресурсной составляющей медицинских организаций, на базе которых будет оказываться медицинская помощь при ХСН.

Требования к организации кабинетов и центров ХСН подробно изложены в методических рекомендациях по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью, размещенных на сайте cardioweb.ru [2].

1.3 Оценка возможности выполнения всех необходимых диагностических и лечебных процедур в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН [4].

Главной задачей региональных Центров ХСН является оказание специализированной, в том числе высокотехнологической медицинской помощи (ВТМП) больным ХСН, что подразумевает экспертный уровень диагностических и лечебных мероприятий, консультирование пациентов профильными федеральными центрами.

При ХСН наиболее востребованы следующие виды ВТМП: имплантация кардиовертера-дефибриллятора, деструкция аритмогенных зон сердца, имплантация электрокардиостимулятора, ресинхронизирующая электрокардиостимуляция, имплантация устройства для модуляции сердечной сократимости, коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием, коронарная реваскуляризация миокарда с применением аортокоронарного шунтирования, эндоваскулярное клипирование митрального клапана, хирургическое и эндоваскулярное лечение пороков клапанов сердца, опухолей сердца, иссечение гипертрофированного миокарда при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, реконструкция левого желудочка (ЛЖ), имплантация систем моно- и бивентрикулярного обхода желудочков сердца, трансплантация сердца.

В межрайонных Центрах ХСН рекомендуется оказывать специализированную медицинскую помощь (СМП) пациентам с декомпенсацией ХСН. На сегодняшний день в большинстве регионов РФ, согласно Порядку оказания медицинской помощи при ССЗ (Приказ Минздрава России №918н от 15.11.2012) [3], сложился опыт госпитализации пациентов с декомпенсацией ХСН в кардиологические отделения с ПРИТ крупных ЦРБ или ГБ, на базе которых организованы первичные сосудистые отделения (ПСО). Возможности ПСО, предусматривающие экстренную инструментальную и лабораторную диагностику в круглосуточном режиме, функционирование ПРИТ для больных кардиологического профиля, а также экстренные коммуникации с региональным сосудистым центром посредством телемедицины должны использоваться и для больных с декомпенсацией ХСН. В настоящее время в регионах у каждого ПСО имеются оптимально сформированные зоны ответственности.

В межрайонных медицинских организациях без ПСО в случае создания на их базе межрайонного Центра ХСН рекомендуются организация работы структур и подразделений больницы, оснащение и подготовка кадров, схожие с условиями ПСО. Особенно важно обеспечить наблюдение таких пациентов при необходимости в условиях ПРИТ, оборудованной в соответствии с Порядком оказа-

ния медицинской помощи пациентам с ССЗ, утвержденным Приказом Минздрава России №918н от 15.11.2012 [3], с укомплектованным штатом врачей-реаниматологов, прошедших обучение по вопросам неотложной кардиологии. На сегодняшний день дефицит кадрового обеспечения является важным ограничением создания ПРИТ. В связи с этим возможно создание палат интенсивного наблюдения (ПИН) с сестринским постом с наличием кардиомониторов, дефибриллятора и обеспечением кислородом. Возможности организации ПИН предусмотрены в Проекте нового Порядка оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ (Приказом Минздрава России №918н). Однако, учитывая наблюдаемый рост числа пациентов с ХСН и сохраняющуюся высокую частоту госпитализаций с декомпенсацией СН, важно сосредоточить усилия на создании полноценных ПРИТ в терапевтических и кардиологических отделениях ГБ и ЦРБ.

На первом уровне здравоохранения оказание СМП пациентам с декомпенсацией ХСН возможно на базе терапевтических отделений ГБ и ЦРБ. Данный вид помощи рекомендуется обеспечивать в круглосуточном режиме работы и в достаточном объеме, по возможности приближенном к межрайонным центрам ХСН. В таких ситуациях также целесообразна организация ПИН. В регионах с большой протяженностью и низкой плотностью населения, где достаточно велик радиус зон ответственности межрайонных медицинских организаций, для больных с декомпенсацией СН, требующих ВТМП, целесообразно применение медицинской эвакуации силами санитарной авиации территориальных центров медицины катастроф.

Ведение пациентов в Кабинетах ХСН предполагает совместную работу врачей и среднего медицинского персонала. В проекте Приказа Минздрава России №918н предусмотрено расширение рекомендуемых штатных нормативов кардиологического кабинета для оказания медицинской помощи пациентам с ХСН с введением дополнительной ставки медицинской сестры (всего 2 медицинских сестры).

1.4 Определение возможности повышения тарифов на лечение ХСН в Центрах ХСН соответственно реальным затратам медицинских организаций, следующих требованиям клинических рекомендаций в лечебно-диагностическом процессе.

В ряде регионов страны удалось решить актуальную проблему недостаточного финансирования путем увеличения тарифов для лечения ХСН. Одним из вариантов повышения тарифа на лечение ХСН является перераспределение средств, направленных, например, на лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Также есть практика выведения из подушевого финансирования услуг в Кабинетах ХСН (консультаций врачей, холтеровского мониторирования ЭКГ и анализа крови на содержание натрийуретических пептидов).

1.5 Создание перечня задач и соответствующих параметров для регионального регистра ХСН.

Совершенствование помощи пациентам с ХСН предусматривает необходимость полного понимания ее требуемого объема. Обычно источником таких сведений является регистр ХСН. Для его создания важен учет всех случаев ХСН путем указания в медицинской документации кода МКБ I50 как основного, так и в качестве осложнения основного диагноза. Во многих регионах в течение нескольких лет ведутся регистры ХСН. Но в настоящее время имеются существенные различия в объеме и характере вноси-

мых в региональные регистры ХСН сведений о пациентах. Обычно в региональных регистрах ХСН есть перечень пациентов с ХСН поликлинических участков или в зоне ответственности Кабинета ХСН для дальнейшего планирования диспансерного наблюдения этой категории населения. Однако таких сведений недостаточно для планирования и осуществления полноценной помощи пациентам с ХСН.

Ведение регистра ХСН предполагает взаимодействие всех Центров и Кабинетов ХСН. Внесение сведений о пациентах в региональные регистры ХСН рекомендуется осуществлять в кабинетах ХСН. Для внесения данных о пациентах в регистры ХСН возможно привлечение среднего медицинского персонала. Стоит отметить, что введение ряда параметров пациентов требует участия его лечащего врача (например, «причина ХСН»). При составлении регионального регистра ХСН необходимо взаимодействие врачей первичных Кабинетов ХСН, региональных, межрайонных и первичных Центров ХСН и активное предоставление данных ответственному лицу в региональный Кабинет ХСН. Анализ данных регионального регистра ХСН предлагается проводить главному внештатному кардиологу.

Для того, чтобы учесть случаи с показаниями к ВТМП, рекомендуется регулярно вносить в регистр следующие параметры у пациентов с ХСН: величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ, систолического давления в легочной артерии, наличие III—IV степени стеноза или недостаточности клапанов сердца по данным эхокардиографии; частоту сердечных сокращений, наличие эпизодов значимых синусово-атриальной и атриовентрикулярной блокад, продолжительность интервала PQ и комплекса QRS на ЭКГ (в том числе наличие блокады левой ножки пучка Гиса), наличие значимых пауз (>3 с при синусовом ритме и >5 с на фоне фибрилляции предсердий), наличие значимых желудочковых нарушений ритма (злокачественных и потенциально злокачественных желудочковых аритмий по классификации J. Bigger, абсолютного количества желудочковых экстрасистол >15% от общего количества комплексов QRS в течение 24 ч) по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ и др.

1.6 Оценка возможности ведения регистра ХСН в медицинской информационной системе (МИС). При отсутствии таковой — оценка возможности частичной автоматизации внесения данных в регистр из МИС.

1.7 Создание плана подготовки медицинских кадров по оказанию СМП пациентам с ХСН для врачей, фельдшеров медицинских сестер на базе региональных медицинских вузов.

1.8 Обеспечение доступа к обучающим лекциям для медицинских сестер кабинетов ХСН с последующим тестированием на усвоение пройденного материала.

1.9 Определение порядка обучения и тестирования врачей, начинающих работу в центрах/кабинетах ХСН, на знание рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (рекомендации Российского и Европейского кардиологических обществ) с указанием организаций, на базе которых будут проводиться соответствующие курсы обучения специализированной помощи больным ХСН. При отсутствии медицинского вуза на территории региона — обеспечение участия в обучении специалистов профильных федеральных центров и НМИЦ.

1.10 Формирование перечня необходимого медицинского и немедицинского оборудования для оснащения медицинских организаций в соответствии с Порядком орга-

низации медицинской помощи пациентам с ССЗ, утвержденным приказом Минздрава России от 15.11.2012 №918н [3], а также в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН.

1.11 Создание возможности приобретения оборудования или заключения соглашений с медицинскими организациями иных ведомств или частными организациями об оказании необходимых медицинских услуг.

Стандарт оснащения Кабинета и Центра ХСН подробно изложен в методических рекомендациях по совершенствованию оказания медицинской помощи больным ХСН, размещенных на сайте cardioweb.ru [2]. При организации Кабинетов ХСН также важно, чтобы они были оснащены оборудованием для проведения телемедицинских консультаций (ТМК) (устойчивой интернет-связью, камерой, микрофоном).

1.12. Определение состава рабочей группы, ответственной за организационно-методическое сопровождение, сбор и анализ информации из регистров ХСН, взаимодействие с профильными НМИЦК, контроль качества помощи пациентам с ХСН [2, 5], осуществление мероприятий по совершенствованию помощи больным ХСН (создание новых Центров ХСН, организация селекторных совещаний, обучающих циклов).

В региональных Кабинетах ХСН рекомендуется осуществлять следующие мероприятия: участие в организационно-методическом сопровождении первичных Кабинетов ХСН; проведение телемедицинских консультаций врачей и пациентов с ХСН; контроль за формированием регистра ХСН; ведение ежеквартального учета данных всех Центров ХСН и первичных Кабинетов ХСН (число выписанных пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, летальности от ХСН, включая летальности от ХСН при ИБС, количество выполненных им исследований (эхокардиография (ЭхоКГ) по методу Симпсона, оценки уровня натрийуретических пептидов, тестов 6-минутной ходьбы), количество случаев кодирования основного диагноза кодом МКБ-10 I50.0, количество ТМК с центрами ХСН различных уровней и кабинетами ХСН, число пациентов, направленных на оказание ВТМП (с указанием вида ВТМП), наличие препаратов из 4-компонентной схемы лечения ХСН в текущем месяце). Отчет по работе первичных Кабинетов ХСН и Центров ХСН рекомендуется предоставлять лицу, ответственному за систему оказания помощи пациентам с ХСН в регионе.

Шаг 2. Создание приказа по оказанию помощи больным ХСН (маршрутизация больных с ХСН)

На основании разработанных на первом этапе позиций необходимо издать региональный «Приказ по оказанию помощи больным ХСН».

Рекомендуемые положения приказа:

Утверждение:

- а) основных подходов к маршрутизации пациентов с хроническими ССЗ с учетом климато-географических особенностей региона в соответствии с положениями клинических рекомендаций;
- б) алгоритмов оказания медицинской помощи, включая догоспитальный этап;
- в) алгоритма взаимодействия служб, задействованных в оказании медицинской помощи (в том числе кон-

- сультативных центров, служб, ответственных за медицинскую эвакуацию и т.д.);
- г) сети Центров и Кабинетов ХСН с закрепленными районами в зонах ответственности;
 - д) нормативных региональных отчетных форм;
 - е) списка контактов ответственных лиц всех МО и служб, задействованных в оказании медицинской помощи;
 - ж) порядка направления на ВТМП, реабилитацию;
 - з) обязанности главных врачей медицинских организаций и служб, задействованных в оказании медицинской помощи, в части ознакомления сотрудников с положениями Приказа и обеспечения их реализации, а также ведения мониторингов, заполнения и своевременного предоставления отчетных форм, взаимодействия с главными внештатными специалистами;
 - и) обязанности главного внештатного специалиста-кардиолога, терапевта по проведению анализа и контроля эффективности исполнения Приказа, формирования аналитических отчетов;
 - к) перечень утративших силу нормативно-правовых актов.

Шаг 3. Ознакомление медицинского персонала с принципами организации помощи пациентам с ХСН. Обучение ведению больных ХСН

Для понимания задач, стоящих перед врачами и средним медицинским персоналом, рекомендуется проведение ознакомительного семинара с изложением основных задач организации помощи пациентам с ХСН. На сайте ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России в разделе «Коллегам» и далее «Методические рекомендации» размещены материалы для врачей и медицинских сестер по организации их работы. Обучение медицинских сестер основам ХСН, принципам амбулаторного наблюдения возможно на базе региональных медицинских колледжей, медицинских вузов, а также на сайте ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (cardioweb.ru).

Вопрос обучения врачей-терапевтов и кардиологов основам ХСН, современным подходам к лечению ХСН требует особого внимания. Нередко отмечается недостаточный уровень квалификации врачей-терапевтов и кардиологов в вопросах диагностики и лечения больных ХСН. Расчет на самостоятельное и добровольное изучение врачами действующих рекомендаций по лечению больных ХСН, к сожалению, не оправдывает надежд. Это объясняется как высокой трудовой загруженностью, так и существующей инертностью самих врачей в вопросах обучения. Как результат, большой пул пациентов с ХСН не имеют соответствующего диагноза или не получают медицинскую помощь, отвечающую современным требованиям. Обучение и тестирование врачей на знание действующих рекомендаций по лечению ХСН рекомендуется на базе региональных медицинских вузов.

Шаг 4. Выявление и маршрутизация пациентов с ХСН

4.1. Основания для включения в регистр ХСН.

В регистр ХСН рекомендуется вносить сведения о всех пациентах с подтвержденной ХСН в регионе. Специализированное наблюдением необходимо охватить как тяжелых пациентов с II—IV функциональным классом (ФК) ХСН, так и пациентов с I ФК ХСН и высоким риском де-

Параметр	Баллы
ФВ ЛЖ <50%	1
Одышка при прохождении <300 м подъеме на 2 этаж	1
Отеки голеней в анамнезе	1
Ортопноэ в анамнезе	1
Прием двух диуретиков	1
Инфаркт миокарда в анамнезе	1
Фибрилляция/трепетание предсердий (любая форма)	1
Коронаангиография в анамнезе	1
Сахарный диабет не <10 ктп	1
Хроническая обструктивная болезнь легких не <19 лет	1
Хроническая болезнь почек стадии С3б	1
Ожирение 3-й степени	1

Рис. 1. Чек-лист для отбора пациентов с вероятной ХСН.

Fig. 1. Checklist for selection of patients with probable CHF.

компенсации СН (особенно в сочетании с хронической болезнью почек, сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, хроническими заболеваниями почек и печени и др.). Под диспансерное наблюдение врача-кардиолога должны попасть все пациенты с установленным на основании «Клинических рекомендаций Минздрава России» по ХСН [4] диагнозом ХСН с низкой ФВ ЛЖ (с оценкой ФВ ЛЖ по методу Симпсона <40%), с умеренно сниженной фракцией (ФВ ЛЖ 40—49%) и пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ ≥50% с известным эпизодом декомпенсации ХСН или с повышенным уровнем ВНР или NTpro-BNP), а также пациенты со стадией ХСН недостаточности кровообращения (НК) IIБ и выше и/или III—IV ФК.

4.2. Медицинские организации, устанавливающие диагноз ХСН. Диагноз ХСН может быть установлен пациенту как в предыдущие годы, так и впервые; на амбулаторном визите или по данным выписного эпикриза из стационара.

4.3. Специалисты, устанавливающие диагноз ХСН. Диагноз ХСН может быть установлен врачами-кардиологами, врачами-терапевтами, врачами общей практики, предварительный диагноз ХСН — фельдшерами [6].

4.4. В компетенции и обязанности медицинских сестер не входят установление и коррекция диагноза.

4.5. Ресурсы для выявления пациентов, чьи сведения вносятся в регистр ХСН.

Необходим активный поиск пациентов для включения в регистр ХСН. Ретроспективно сведения о больных могут быть получены из МИС региона, амбулаторных карт, выписных эпикризов, существующих региональных регистров по сахарному диабету, острому нарушению мозгового кровообращения и острому коронарному синдрому, а также на основании отчетных данных пунктов оказания скорой медицинской помощи, осуществляющей госпитализацию пациентов с предварительным диагнозом «декомпенсация ХСН».

В случае установления диагноза ХСН по данным ЭхоКГ необходимо документальное подтверждение о выполнении метода Симпсона для определения величины ФВ ЛЖ.

При указании в диагнозе ХСН стадии НК IIБ необходимо наличие в медицинской карте пациента записи о вы-

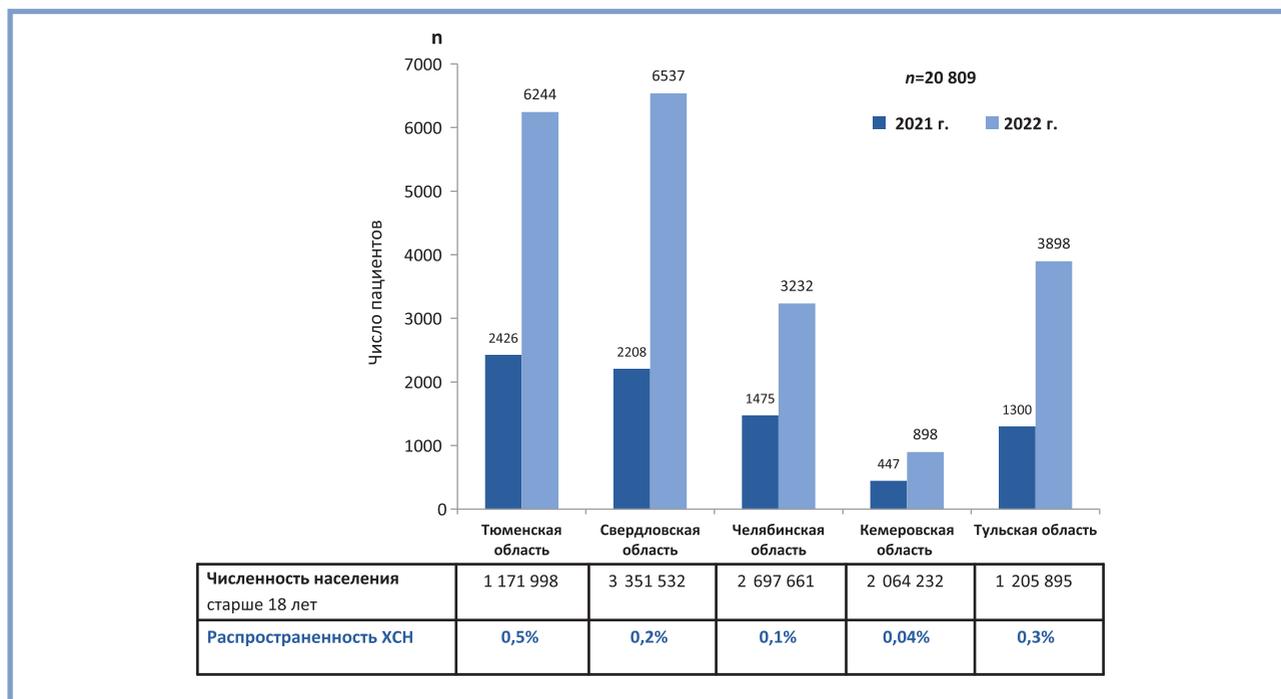


Рис. 2. Число пациентов с ХСН, учтенных в региональных регистрах ХСН (численность населения представлена на основании данных Росстата).

Fig. 2. Number of patients with CHF registered in regional CHF registers (population is presented according to Rosstat data).

явленных когда-либо инструментально и/или клинически признаках выраженных гемодинамических нарушений в обоих кругах кровообращения и признаков структурно-функциональных изменений сердца [4].

Указывая градацию функционального класса ХСН, важно отражать в медицинской карте пациента степень ограничения его физической активности.

При подозрении на наличие ХСН (на основании симптомов и признаков СН) рекомендуется формировать группу пациентов с вероятной ХСН («предрегистр») для дальнейшей верификации диагноза лабораторными и инструментальными методами.

В Тюменской области имеется опыт выявления вероятной ХСН медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов посредством проведения подомового скрининга с чек-листом. Наличие 2 баллов по чек-листу в данном регионе является показанием для направления в кабинет ХСН с целью верификации диагноза ХСН и с последующим специализированным ведением либо с оценкой целесообразности диспансерного наблюдения в кабинете ХСН (рис. 1).

Этот же чек-лист может быть использован у госпитализированных пациентов любых отделений (в том числе хирургического или акушерско-гинекологического профиля) стационаров медицинских организаций 1-го и 2-го уровней здравоохранения. При наличии 2 баллов по данному чек-листу при отсутствии в диагнозе пациента указаний на наличие либо высокого сердечно-сосудистого риска, либо ХСН рекомендуется его дообследование после выписки в амбулаторном звене или, при возможности, в стационаре, где находится больная.

Самый нерешенный вопрос в организации помощи при ХСН — это поиск пациентов с ХСН. Оптимальным представляется изымать данные о таких больных из электронных медицинских карт посредством региональных МИС, что может

быть организовано на уровне рМИАЦ. ХСН, вероятно, еще долгое время не будет выноситься на первую позицию диагноза с кодом МКБ, даже если пациент поступает в стационар в связи с декомпенсацией ХСН, обследуется или лечится по этому поводу. Выходом из положения может быть решение на региональном уровне о кодировании не только основного диагноза, но и его осложнения (т.е. ХСН), если оно послужило причиной обращения или госпитализации пациента.

Активный поиск пациентов с вероятным и доказанным диагнозом ХСН видится вполне оправданным. Даже в тех регионах, где в последние годы ведутся регистры ХСН, число включенных в них пациентов явно не соответствует реальной распространенности ХСН. Так, несмотря на нарастающую динамику, проявляющуюся удвоением числа больных в регистрах ХСН в 2022 г. по сравнению с данными 2021 г., распространенность ХСН не достигает 1% (рис. 2).

По данным на август 2023 г., в регистр ХСН Воронежской области было включено довольно много пациентов — 34 544. Диагноз ХСН устанавливался пациентам согласно современным рекомендациям с оценкой уровня натрийуретических пептидов (НУП) (всего 20 000 исследований по данному регистру ХСН) и проведением ЭхоКГ. Распространенность ХСН в данном регионе составила 1,9% (численность взрослого населения составляет 1 799 890 человек). При этом, согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV ФК и III–IV ФК в России в 2017 г. была значительно выше и составляла 8,2 и 3,1% соответственно [7]. Представляется целесообразным, даже при относительно высоком выявлении случаев ХСН в регионах, продолжение активного выявления неуценных пациентов. В то же время активный скрининг пациентов с ХСН сопровождается постоянным увеличением числа пациентов в кабинетах ХСН и перегрузкой врачей,

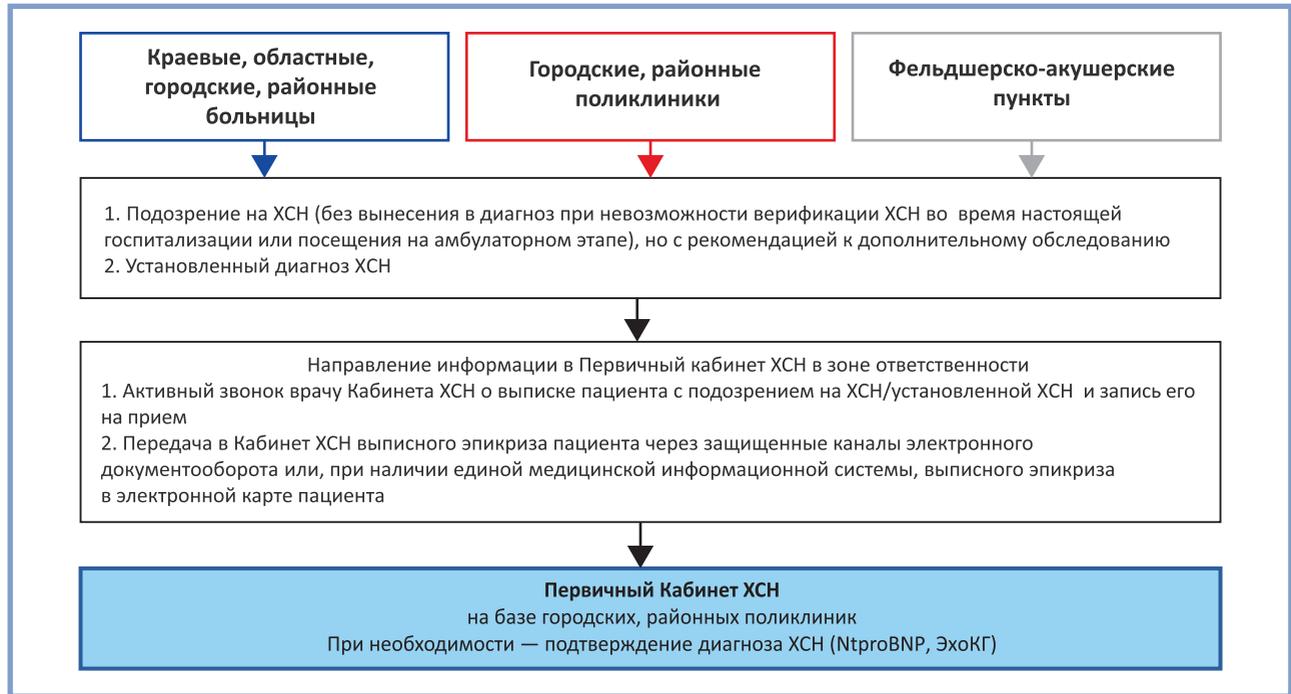


Рис. 3. Маршрутизация пациентов с ХСН для диспансерного наблюдения в первичные Кабинеты ХСН.

Fig. 3. Routing of patients with CHF for follow-up to primary CHF offices.

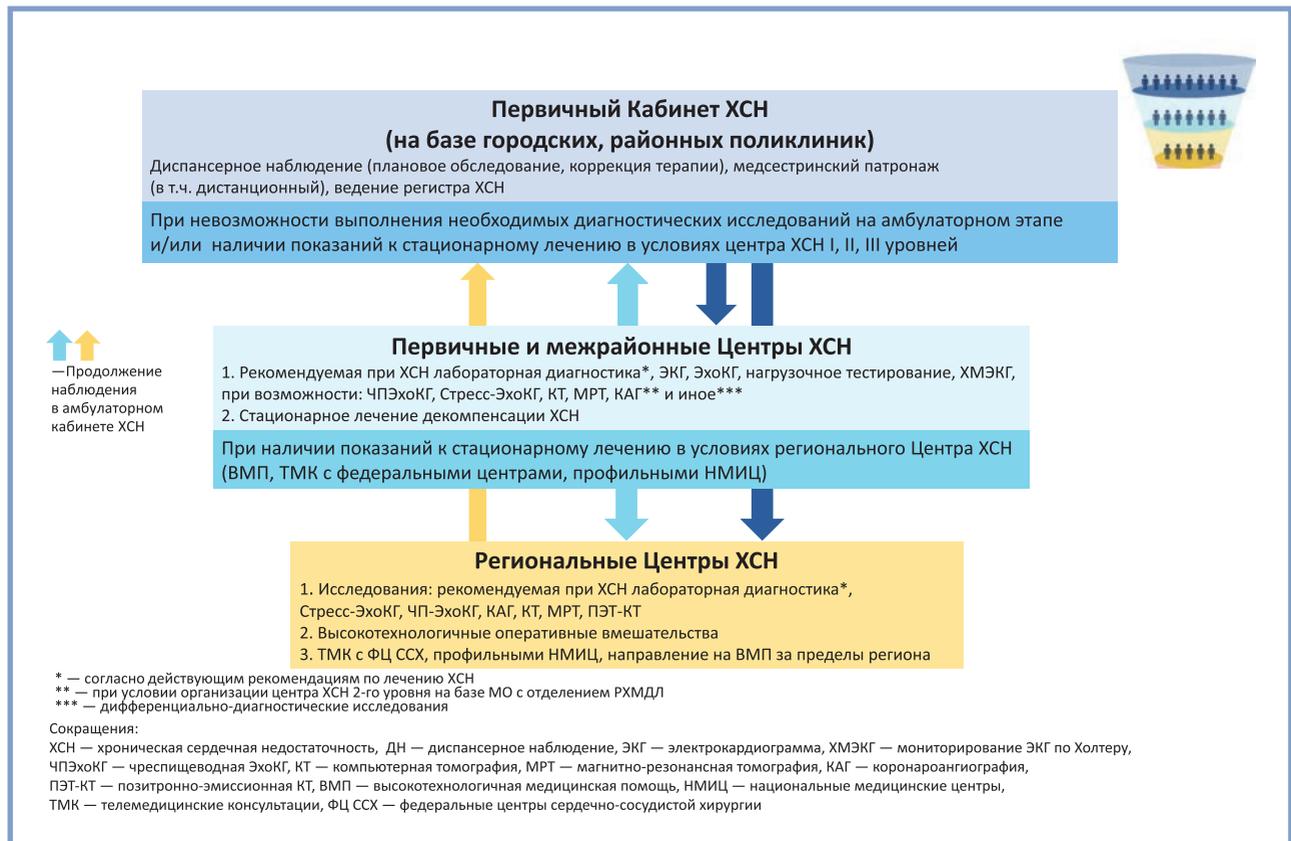


Рис. 4. Маршрутизация пациентов с ХСН из Кабинетов ХСН в межрайонные и региональные центры.

Fig. 4. Routing of patients with CHF from CHF offices to inter-district and regional centers.

	1-й месяц после выписки	I ФК*	II ФК	III—IV ФК
Телефонный опрос	1 раз в неделю, далее в соответствии с ФК ЧСН	1 раз в 3 мес	1 раз в 8 нед	Опрос или патронаж для маломобильных пациентов по рекомендации врача, но не реже 1 раза в 4 нед
Школа ХСН для пациента	По рекомендации врача	1 раз в 12 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Школа ХСН для родственника, ухаживающего лица	По рекомендации врача	Однократно, в дальнейшем по мере приверженности	1 раз в 12 мес	1 раз в 6 мес
Обучающие групповые физические тренировки под контролем инструктора (внегоспитальный этап)	По рекомендации врача	1 раз в 6 мес	Каждые 6 мес	Для III ФК — каждые 6 мес Для IV ФК — самостоятельные дыхательные упражнения в домашних условиях
Контроль лабораторных и инструментальных параметров	По рекомендации врача	По рекомендации врача согласно индивидуальному плану карты пациента с ХСН	По рекомендации врача согласно индивидуальному плану карты пациента с ХСН	По рекомендации врача согласно индивидуальному плану карты пациента с ХСН

Примечание: * — пациента с I ФК с ФВ <40% и высоким риском декомпенсации ХСН (сопутствующие ХБП, СД, ХОБЛ, онкологические заболевания и другие тяжелые хронические заболевания).

Рис. 5. Периодичность плановых контактов медицинской сестры кабинета ХСН с пациентами.

Fig. 5. Incidence of scheduled contacts between the nurse of CHF office and patients.

что может отразиться на качестве оказываемой помощи. В связи с чем возникает вопрос об увеличении штата врачей и среднего медицинского персонала, специально подготовленного к работе в таких кабинетах, что в перспективе предполагает снижение количества госпитализаций пациентов с ХСН, своевременное оказание ВТМП с последующим улучшением прогноза их жизни.

4.6. Маршрутизация пациентов с ХСН. Ранее была опубликована схема маршрутизации пациентов в первичный Кабинет ХСН [8]. Ниже представлена усовершенствованная схема с некоторыми дополнениями. В первичный Кабинет ХСН пациенты могут быть направлены из медицинской организации любого уровня здравоохранения допустимыми в регионе способами. В вопросе маршрутизации в первичный Кабинет ХСН задача фельдшеров фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП) заключается в скрининге пациентов, прикрепленных к ФАП, на предмет возможного наличия у них ХСН и своевременном направлении больных для верификации диагноза ХСН. Оповещение из стационаров врачей амбулаторного звена о выписанном пациенте с установленным или вероятным диагнозом ХСН (в том числе с наличием 2 баллов по данным предложенного чек-листа) возможно осуществлять путем активного звонка врачу первичного Кабинета ХСН о выписке пациента с подозрением на ХСН/установленной ХСН и записью его на прием, а также передачей в первичный Кабинет ХСН выписного эпикриза пациента через защищенные каналы электронного документооборота или при наличии единой МИС выписного эпикриза в электронной карте пациента.

При необходимости пациенты, наблюдаемые в первичных Кабинетах ХСН, должны быть направлены на оказание ВТМП в региональный Центр ХСН или федеральные центры путем проведения своевременных очных или заочных консультаций, в том числе с применением ТМК (рис. 3, 4).

Шаг 5. Наблюдение больных в Кабинетах ХСН

5.1. Наблюдение врачом и средним медицинским персоналом.

Как указывалось выше, специализированное ведение пациентов с ХСН предполагает совместное наблюдение больного врачом и медицинской сестрой (в первичных Кабинетах ХСН, при отсутствии возможности — в региональных Кабинетах ХСН). Медицинские сестры — важный и, к сожалению, крайне мало задействованный в настоящее время ресурс для лечения больных ХСН. В то же время известно, что помощь медицинских сестер в повышении приверженности больных выполнению рекомендаций врачей и телемониторинге состояния пациентов с ХСН на дому способна существенно улучшить их прогноз, уменьшая количество госпитализаций, связанных с СН и снижая смертность от всех причин [9, 10]. Возможность участия медицинских сестер в амбулаторном наблюдении пациентов с ХСН обозначена в действующих рекомендациях по лечению пациентов с ХСН и предполагает мониторинг их состояния (оценку клинического статуса) и приверженности лечению [4]; ведение школ ХСН пациентам с формированием разработанной модели управления заболеванием («пациенты-эксперты»). Функциональные обязанности медицинских сестер предполагают активный и дистанционный патронаж (включая регулярный структурированный телефонный опрос с алгоритмом действий), подготовку к диспансерному наблюдению, ведение регистра ХСН, обучение пациента и его родственников коррекции образа жизни, навыкам самопомощи, самоконтроля и т.д. [1].

Одним из самых простых, доступных и часто используемых методов контроля состояния больных ХСН является регулярный телефонный опрос с последующим принятием решений на основе специального алгоритма [1]. В некото-

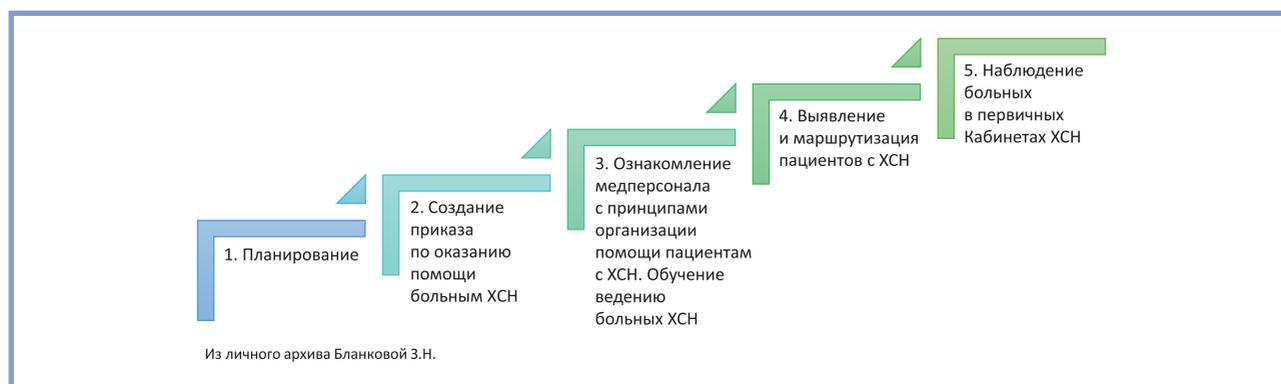


Рис. 6. Алгоритм пошагового внедрения системы специализированного лечения пациентов с ХСН.

Fig. 6. Algorithm of step-by-step implementation of system for specialized treatment of CHF.

рых регионах РФ, осуществляющих подобные телефонные консультации, обсуждается вопрос о необходимости оформления такой услуги в системе обязательного медицинского страхования, что позволит придать консультациям медицинских сестер официальный статус с соответствующей юридической ответственностью и оплатой этой услуги, а также повысит персональную ответственность среднего медицинского персонала и самих пациентов.

Пациентам с ХСН, наблюдающимся в ФАП, также следует осуществлять регулярный телефонный опрос медицинскими сестрами первичного Кабинета ХСН, в зоне ответственности которого находится ФАП. При необходимости рекомендуется проведение телефонных/телемедицинских консультаций между фельдшером ФАП и врачом первичного кабинета ХСН.

5.2. Периодичность плановых контактов медицинской сестры кабинета ХСН с пациентами зависит от функционального класса ХСН (рис. 5) [1].

На рис. 6 представлен алгоритм пошагового внедрения системы специализированного лечения пациентов с ХСН.

Заключение

Изложенные алгоритмы организации помощи пациентам с ХСН носят общий характер. В российских регионах наблюдаются серьезные географические, популяци-

онные и финансовые отличия, а также существенно разное кадровое обеспечение медицинскими работниками. Стоит отметить, что с 2019 г. в рамках региональных программ «Борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями» отдельным пунктом выделена задача организации медицинской помощи пациентам с хроническими ССЗ. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 реализация запланированных мероприятий была затруднена и отсрочена. С 2021 г. наблюдается возобновление усилий по становлению данного вида кардиологической помощи с определенными межрегиональными различиями по вкладу и эффективности [5].

Следует с пониманием относиться ко всем сложностям реализации предлагаемых мероприятий по совершенствованию помощи больным ХСН. Тем не менее не стоит терять надежду на возможность позитивно повлиять на состояние проблемы увеличивающейся распространенности ХСН в последние годы и улучшить прогноз этой категории больных.

Комментарии. Авторы выражают большую благодарность главным внештатным специалистам-кардиологам Тюменской, Свердловской, Челябинской, Кемеровской, Тульской, Воронежской областей за предоставленную информацию по организации помощи больным ХСН в своих регионах.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Беграмбекова Ю.Л. Методические рекомендации для медицинских сестер кабинета больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2754. Boytsov SA, Ageev FT, Blankova ZN, Svirida ON, Begrambekova YuL. Guidelines for nurses and patients with chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2754. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2754>
- Бойцов С.А., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Агеев Ф.Т. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью: методические рекомендации. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2020. Voitsov SA, Tereshchenko SN, Zhiron IV, Ageev FT. Improvement of medical care for patients with chronic heart failure: methodological recommendations. Federal State Budgetary Institution «NMIC of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.). <https://cardioweb.ru/files/metodicheskie-rekomendacii/Recommendations1.pdf>
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 918n dated November 15, 2012 «On approval of the Procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases». (In Russ.). <https://minzdrav.gov.ru/documents/9130-prikaz>
- Клинические рекомендации МЗ РФ. Хроническая сердечная недостаточность. МКБ 10: I50.0, I50.1, I50.9. Год утверждения: 2020. ID: KP156/1. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.

- Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Chronic heart failure. ICD 10: I50.0, I50.1, I50.9. Year of approval: 2020. ID: KR156/1. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/134>
5. Виллевалде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Лопатин Ю.М., Галлявич А.С., Дупляков Д.В., Фомин И.В., Шлякто Е.В. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4558. Villevalde SV, Soloveva AE, Zvartau NE, Avdonina NG, Yakovlev AN, Sitnikova MYu, Fedotov PA, Lopatin YuM, Galyavich AS, Duplyakov DV, Fomin IV, Shlyakho EV. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4558. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4558>
 6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) №168н от 15 марта 2022 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (MH RF) No. 168n of March 15, 2022 «On approval of the procedure for conducting dispensary observation of adults.» (In Russ.).
 7. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галлявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Шербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021; 61(4):4-14. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
 8. Бойцов С.А., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Беграмбекова Ю.Л., Рейтблат О.М. Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(4):14-24. Boytsov SA, Ageev FT, Svirida ON, Blankova ZN, Begrambekova YuL, Reitblat OM. Improving outpatient care in chronic heart failure. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(4):14-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-14-24>
 9. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, Theuns DAMJ, Manintveld OC, Ronner E, Boersma E, de Boer RA, van der Boon RMA, Brugs JJ. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2023;44(31):2911-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad280>
 10. King-Dailey K, Frazier S, Bressler S, King-Wilson J. The Role of Nurse Practitioners in the Management of Heart Failure Patients and Programs. *Current Cardiology Reports*. 2022;24(12):1945-1956. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01796-0>

Поступила 24.05.2024

Received 24.05.2024

Принята к публикации 03.07.2024

Accepted 03.07.2024

Фибрилляция предсердий и кровотечения — осложнения таргетной терапии у больных хроническим лимфолейкозом, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых причин

© У.П. ЭРГАШЕВА¹, Е.П. ПАНЧЕНКО¹, Е.А. НИКИТИН^{2, 3}

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона кардинально изменили тактику ведения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом за последнее десятилетие. Несмотря на доказанную эффективность таргетных препаратов в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза, сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона остаются одними из самых частых причин прекращения противоопухолевой терапии. Данный обзор посвящен сердечно-сосудистым осложнениям ингибиторов тирозинкиназы Брутона и рекомендациям по ведению пациентов с хроническим лимфолейкозом при назначении им противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ибрутиниб, акалабрутиниб, фибрилляция предсердий, кровотечения.

Информация об авторах:

Эргашева У.П. — <https://orcid.org/0000-0001-8941-7870>

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

Никитин Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

Автор, ответственный за переписку: Эргашева У.П. — ergasheva1998@inbox.ru

Как цитировать:

Эргашева У.П., Панченко Е.П., Никитин Е.А. Фибрилляция предсердий и кровотечения — осложнения таргетной терапии у больных хроническим лимфолейкозом, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых причин. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):16–25. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903116>

Atrial fibrillation and bleeding as complications of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia with impact on cardiovascular mortality

© U.P. ERGASHEVA¹, E.P. PANCHENKO¹, E.A. NIKITIN^{2, 3}

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

²Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Bruton tyrosine kinase inhibitors have dramatically changed the management of patients with chronic lymphocytic leukemia over the past decade. Despite clear efficacy of this class in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors remain one of the most common reasons for discontinuation of anticancer therapy. This review focuses on cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors and recommendations for the management of patients with chronic lymphocytic leukemia undergoing anticancer therapy.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Bruton tyrosine kinase inhibitors, Ibrutinib, Acalabrutinib, atrial fibrillation, bleeding.

Information about the authors:

Ergasheva U.P. — <https://orcid.org/0000-0001-8941-7870>

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

Nikitin E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

Corresponding author: Ergasheva U.P. — ergasheva1998@inbox.ru

To cite this article:

Ergasheva UP, Panchenko EP, Nikitin EA. Atrial fibrillation and bleeding as complications of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia with impact on cardiovascular mortality. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):16–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903116>

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является самым частым видом лейкоза у взрослых. Заболеваемость ХЛЛ в европейских странах составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. В России ХЛЛ выявляется чуть реже: в 2021 г. — 2,64 человек на 100 тыс. населения, что составило 35% всех видов лейкозов [2]. Медиана возраста на момент установки диагноза 69 лет. Частота ХЛЛ напрямую зависит от возраста. У лиц старше 70 лет заболеваемость ХЛЛ составляет более 20 случаев на 100 тыс. населения в год. Выживаемость больных ХЛЛ увеличивалась в течение последних двух десятилетий и достигла 87,2% в 2021 г. [3]. Стремительное повышение выживаемости связано с разработкой новых эффективных схем лечения с использованием в том числе таргетных препаратов [4].

Большинство пациентов с ХЛЛ не требуют безотлагательного лечения. Исторически это обуславливалось наличием вялотекущих вариантов ХЛЛ, при которых болезнь проявляется бессимптомным лимфоцитозом в течение десятилетий. Внедрение цитостатической терапии началось в 50-х гг., когда David Galton впервые применил для лечения ХЛЛ хлорамбуцил. В последующие десятилетия в терапии испытывалось множество разных цитостатиков, применение которых было сопряжено с накопительной миелотоксичностью, развитием вторых опухолей и множеством других осложнений. Таким образом, при вялотекущем течении ХЛЛ лечение могло быть опаснее болезни, поэтому появилась тактика выжидательного наблюдения. Современные препараты куда менее токсичны и, самое главное, их использование не сопровождается кумулятивной миелотоксичностью. Но тактика выжидательного наблюдения не поменялась до сих пор. Более того, ни в одном из рандомизированных исследований, сравнивающих выжидательное наблюдение до наличия показаний и немедленное лечение, не показано преимущество последнего, даже в самых прогностически неблагоприятных группах больных. Показаниями к началу лечения ХЛЛ являются развитие анемии и тромбоцитопении, аутоиммунных осложнений, массивной лимфаденопатии, спленомегалии, наличие жалоб (слабость, потливость, потеря веса и лихорадка) и, наконец, присутствие органных поражений [1].

До середины 2010-х гг. основой терапии ХЛЛ являлась иммунохимиотерапия по программам FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), BR (бендамустин, ритуксимаб), ClbG (хлорамбуцил, обинутузумаб).

Появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона (БТК) стало по-настоящему революционным событием в истории ХЛЛ. Наиболее наглядным в этом смысле оказалось применение этих препаратов у пациентов с рецидивами, после 3 линий терапии и более. Глубоко инвалидизированные болезнью пациенты, часто с трансфузионной зависимостью и ожидаемой продолжительностью жизни 1–2 года, возвращались к совершенно нормальному обра-

зу жизни, к занятиям спортом, строили планы на будущее. Абсолютно все рандомизированные исследования по сравнению ингибиторов БТК и химиотерапии, будь то пациенты с рецидивами или получающие лечение впервые, стойко демонстрировали превосходство в общей выживаемости при достаточном сроке наблюдения [5–8].

Известно, что БТК экспрессируется в нескольких линиях кроветворных клеток, но более всего в В-лимфоцитах, и передает сигнал через В-клеточный рецептор, а также хемокиновые рецепторы. Эта особенность определяет специфическую клиническую картину ответа на ингибиторы БТК: происходит очень быстрое сокращение лимфатических узлов и селезенки, но за первые месяцы приема нарастает лимфоцитоз, достигая иногда значительных цифр. При многолетнем приеме препарата лимфоцитоз снижается, но не полностью. Качественных полных ремиссий ибрутиниб практически не вызывает, поэтому останавливать лечение нецелесообразно. Таким образом, ибрутиниб назначается пожизненно, до прогрессии или до развития непереносимой токсичности.

Впоследствии были разработаны ковалентные ингибиторы БТК, которые селективно воздействуют на БТК в В-лимфоцитах, при этом не оказывая влияния на другие органы. Данный механизм разработан для снижения частоты побочных эффектов таргетной терапии. Включение препарата 2-го поколения — акалабрутиниба — в протоколы лечения пациентов с ХЛЛ обусловлено результатами нескольких рандомизированных клинических исследований, показавших хорошую эффективность препарата в лечении ХЛЛ при меньшей частоте нежелательных явлений, в том числе сердечно-сосудистых, чем при применении ибрутиниба [9, 10].

В настоящее время проводятся исследования около 30 новых препаратов из группы ингибиторов БТК, в том числе обратимых ингибиторов БТК, использование которых предполагает лучший профиль безопасности. В то же время расширяется и перечень показаний к назначению препаратов: проводятся исследования эффективности ингибиторов БТК в лечении других В-клеточных лимфом (макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома из клеток мантии), реакции «трансплантат против хозяина» и т.д.

Механизм действия ингибиторов БТК

В нормальных В-лимфоцитах активация клетки через В-клеточный рецептор приводит либо к пролиферации, либо к апоптозу В-лимфоцита в зависимости от стадии созревания клетки и типа стимулирующего агента. В клетках ХЛЛ активация клетки с В-клеточного рецептора оказывает исключительно антиапоптотное действие. В клетках ХЛЛ непрерывная передача сигнала с В-клеточного рецептора к ядру В-лимфоцита поддерживает выживаемость клеток, вызывая их пролиферацию или угнетение апоптоза клетки [11]. Ключ-

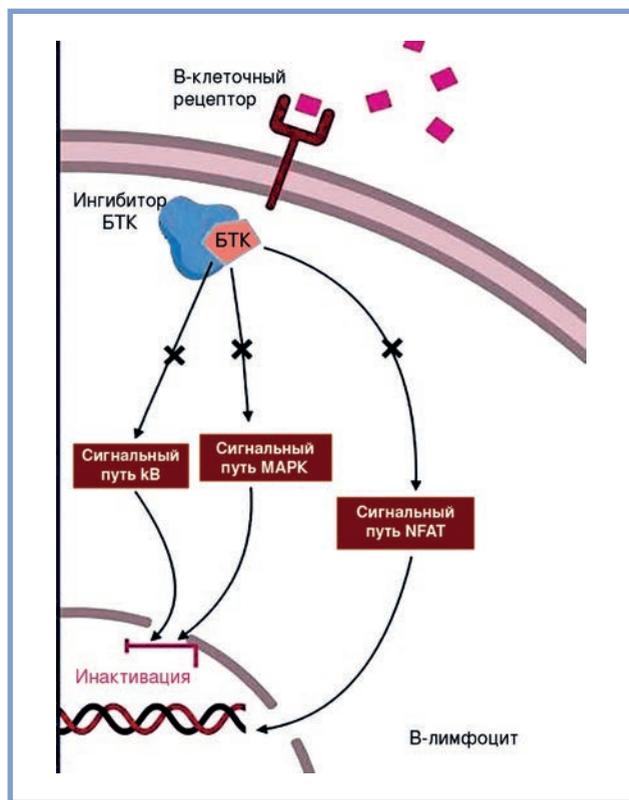


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов БТК (адаптирован из работы С. Хуе и соавт., 2020 [15]).

Примечание. Здесь и на рис. 2, 3: БТК — тирозинкиназа Брутона.

Fig. 1. Action of Bruton tyrosine kinase inhibitors (adapted from C. Xue et al., 2020 [15]).

чевым звеном сигнального пути с В-клеточного рецептора к ядру В-лимфоцита является БТК [12].

Ингибиторы БТК в свою очередь блокируют этот сигнальный путь через подавление активности БТК, тем самым приводя к гибели клеток ХЛЛ (рис. 1). Кроме того, ингибиторы БТК воздействуют на хемокины CXCR4/5, которые определяют миграцию клеток при ХЛЛ [13–15]. БТК экспрессируется на всех стадиях созревания В-лимфоцитов, кроме терминально дифференцированных плазматических клеток, поэтому ингибиторы БТК воздействуют специфично на В-лимфоциты.

Ингибиторы БТК и фибрилляция предсердий

Ингибиторам БТК несвойственны типичные осложнения химиотерапии, переносимость терапии ингибиторами БТК в значительной степени превосходит переносимость химиотерапии в связи с меньшим количеством тяжелых нежелательных явлений [8]. Самыми частыми сердечно-сосудистыми осложнениями ингибиторов БТК являются артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий (ФП).

Высокая частота ФП при применении ибрутиниба (равная 10%) была показана уже в первых небольших регистрационных исследованиях препарата [16].

Впоследствии более надежные данные были получены в рандомизированных клинических исследованиях. Частота ФП, возникшей на терапии ибрутинибом, варьирует в ис-

следованиях от 5 до 16%, что обусловлено особенностями включения больных и формирования выборки, поскольку возраст, наличие коморбидности влияют на тактику ведения и исход больных с ХЛЛ [17–21].

В исследовании RESONATE включены пациенты с рефрактерным течением или рецидивом ХЛЛ, т.е. с относительно неблагоприятным прогнозом или ранее получавшие химиотерапевтическое лечение. В группе больных, получавших ибрутиниб, частота ФП составила 12%, в то время как частота ФП на химиотерапии офатумумабом была не более 0,5%. Однако стоит отметить, что период наблюдения за больными, получающими ибрутиниб, был дольше, соответственно, вероятность развития ФП была выше. Данный факт обусловлен тем, что при прогрессии ХЛЛ на терапии пациент снимался с исследования. В связи с этим в течение 1 года наблюдения около 80% больных, получавших химиотерапию, были сняты с исследования, в то время как 80% пациентов, получавших ибрутиниб, продолжали лечение [17].

Особенностью исследования RESONATE-2 является включение первичных пациентов с ХЛЛ (больных, не получавших ранее лечение ХЛЛ) в возрасте 65 лет и старше, которые рандомизировались на две группы — пациенты, получающие ибрутиниб, и больные, получающие химиотерапию хлорамбуцилом. Вероятно, ввиду включения в исследование лиц пожилой категории, частота ФП на терапии ибрутинибом была выше частоты ФП в исследовании RESONATE и составила 16% за 5 лет наблюдения [18].

Исследование ILLUMINATE имеет похожий дизайн с исследованием RESONATE-2, однако, кроме первичных пациентов старше 65 лет, в исследование включены пациенты моложе 65 лет, имеющие факторы неблагоприятного прогноза — наличие коморбидности (индекс по кумулятивной шкале оценки коморбидности CIRS >6), клиренс креатинина <70 мл/мин, генетические мутации (делеция 17p или мутированный ген TP53). Особенностью системы CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) являются суммарная оценка состояния каждой системы органов пациента и учет степени тяжести сопутствующего заболевания. Шкала CIRS является объективным методом оценки коморбидности и, в отличие в распространенной шкалы Charlson, учитывает большее количество заболеваний и ранжирует их по степени тяжести, однако не принимает во внимание возраст больных. В исследовании сравнивалась комбинированная терапия ибрутиниба и обинитузумаба с химиотерапевтическим лечением (обинитузумаб с хлорамбуцилом). Частота ФП в группе пациентов, получавших лечение с включением ибрутиниба, была значимо выше и составила 15% за 4 года наблюдения [19].

Таким образом, в работах, включающих пациентов более старшей возрастной категории и пациентов с неблагоприятным прогнозом ХЛЛ, частота ФП достигает 16%, что, вероятно, обусловлено наличием факторов риска ФП у данных категорий больных. Кроме того, и ФП, и ХЛЛ являются возраст-ассоциированными заболеваниями, что определяет исходно высокий риск ФП у пациентов с ХЛЛ.

В исследованиях реальной клинической практики показана большая частота возникновения ФП на терапии ибрутинибом, чем в клинических исследованиях, — 16–20% [22, 23].

Препараты 2-го поколения (акалабрутиниб, занубрутиниб), в отличие от препаратов 1-го поколения (ибрутиниб), являются селективными, что предполагает меньшее коли-

чество нежелательных эффектов. Действительно, в рандомизированных клинических исследованиях частота ФП на терапии акалабрутинибом была ниже, чем при применении ибрутиниба, и составила 6—9%. Однако частота ФП как побочного эффекта терапии акалабрутинибом остается выше частоты ФП в общей популяции и может приводить к отмене противоопухолевой терапии [9, 21, 24].

Интересно, что в большинстве исследований медиана времени до возникновения ФП не превышает 1 года. Заболеваемость ФП при применении ибрутиниба значительно возрастает в течение первых 6 мес лечения и постепенно снижается с каждым последующим годом наблюдения.

ФП имеет особое значение у пациентов с ХЛЛ, получающих ингибиторы БТК; у больных с ФП шестикратно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, к которым относятся ишемический инсульт и системные тромбоэмболии, что определяет необходимость назначения пациентам антикоагулянтов. Однако анемия и тромбоцитопения, часто развивающиеся при прогрессии ХЛЛ, а также высокая частота кровотечений на терапии ингибиторами БТК могут создавать трудности в назначении антикоагулянтов и ведении данных больных. В настоящее время нет рекомендаций по ведению пациентов с ХЛЛ, получающих ингибиторы БТК и нуждающихся в антитромботической терапии.

Проблему ведения пациентов, получающих ингибиторы БТК, осложняет зачастую бессимптомное течение ФП. Так, иногда пациент впервые узнает о наличии у него ФП только при развитии ишемического инсульта. Своевременное выявление ФП у больных позволяет вовремя назначить лечение, в том числе антикоагулянтную терапию, и профилактировать наиболее частые осложнения ФП, такие как тромбоэмболические осложнения и сердечную недостаточность, что улучшает прогноз данных пациентов.

Так, в проспективное исследование французских ученых включены 53 пациента с ХЛЛ на терапии ибрутинибом. Больным на момент назначения ибрутиниба и в последующие 3 мес проводилась консультация кардиоонколога с регистрацией электрокардиограммы, выполнением холтеровского мониторирования электрокардиограммы или 7-суточного мониторирования электрокардиограммы с помощью петлевого регистратора. По результатам исследования, ФП зарегистрирована у 26% пациентов, получающих ибрутиниб, что существенно выше частоты ФП на терапии ибрутинибом, полученной в рандомизированных клинических исследованиях. Среди всех пациентов с возникшей ФП у большинства (64%) ФП была бессимптомной [25]. Следует отметить, что на данный момент это единственное в литературе проспективное исследование, в котором проводился скрининг бессимптомной ФП с помощью длительного электрокардиографического мониторирования. Таким образом, истинная частота ФП на терапии ингибиторами БТК, в том числе бессимптомного течения, до сих пор остается неясной, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований с похожим дизайном на больших группах пациентов.

Наши собственные данные о частоте ФП на терапии ибрутинибом, основанные на большой когорте пациентов с ХЛЛ, практически совпадают с результатами клинических исследований. В исследование вошли 743 пациента с ХЛЛ, наблюдавшиеся в Московском городском гематологическом центре больницы им. С.П. Боткина, которым проводилась терапия ибрутинибом. Исходно, до начала проти-

воопухолевого лечения, различные формы ФП установлены у 9,5% пациентов. Кроме того, за 5 лет наблюдения у 11,6% пациентов возникла ФП, среди них: у 10% больных зарегистрирован впервые произошедший пароксизм ФП, у 1,6% — рецидив ФП.

Однако в исследовании [26], в котором ибрутиниб изучался как у первичных больных, так и у пациентов с рефрактерным течением или рецидивом ХЛЛ, частота развития ФП была меньшей — 5%.

Результаты собственного исследования также показали, что возникновение ФП на терапии ибрутинибом не влияет на общую выживаемость пациентов, однако ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, несмотря на эффективность ингибиторов БТК, данные препараты могут иметь побочные эффекты, в том числе ФП, влияющие на исходы больных.

Предполагаемые механизмы возникновения ФП на терапии ибрутинибом

Таргетные препараты действуют на сигнальные пути, которые обычно активны в клетках многих линий (например, в клетках кроветворения, клетках эпителия кишечника, кардиомиоцитах и др.).

Точные механизмы возникновения ФП на терапии ингибиторами БТК до сих пор неясны. Кроме целевой мишени — БТК, ибрутиниб подавляет еще 22 киназы, имеющиеся в других органах, что, как предполагается, определяет развитие побочных эффектов ибрутиниба (рис. 2). Одними из подобных киназ являются белки семейства ТЕС. Связывание ибрутиниба с ТЕС-киназами может приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений [27].

Одной из ключевых работ в установке причин возникновения ФП на терапии ибрутинибом является исследование L. Xiao и соавт. (2020). Введение ибрутиниба в течение 4 нед у мышей приводило к индуцируемой ФП, увеличению левого предсердия, фиброзу миокарда и воспалению. Тот же эффект был воспроизведен у мышей с врожденным отсутствием БТК. Вместе с тем введение более селективного препарата — акалабрутиниба — в течение 4 нед не провоцировало ФП и фиброз миокарда предсердий. С помощью хемопротеомного профилирования идентифицированы 3 киназы, которые ингибировались ибрутинибом и на которые не влиял акалабрутиниб: FYN, MEK5, CSK. Впоследствии было показано, что ингибирование С-концевой Src-киназы (CSK) устойчиво приводило к возникновению ФП, увеличению левого предсердия, фиброзу и воспалению. Кроме того, проведен анализ базы данных фармаконадзора VigiBase и установлено, что прием препаратов, которые в качестве побочного эффекта вызывают значимое ингибирование CSK, также сопровождается высокой частотой ФП [28].

Для пациентов в общей популяции выявлено, что ингибирование фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), которая в большом количестве продуцируется в ушке левого предсердия, приводит к развитию фиброза и возникновению ФП. В свою очередь активация данных ферментов и их сигнальных путей приводит к уменьшению площади фиброза в предсердиях и улучшению проводимости сердца, в связи с чем ингибирование PI3K интересно в дальнейших исследованиях как ключевое звено в возникновении ФП при применении ингибиторов БТК [29].

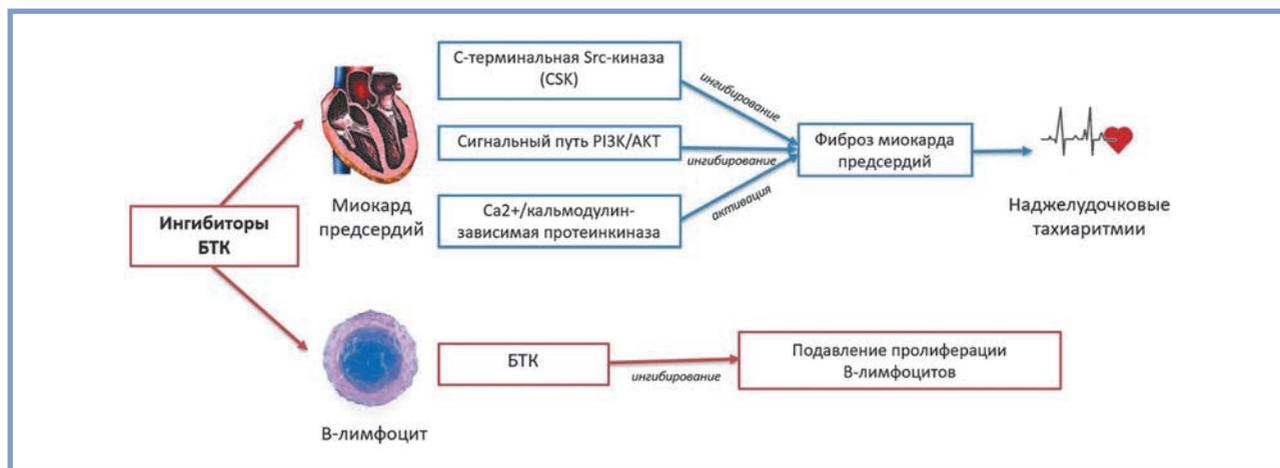


Рис. 2. Предполагаемый механизм возникновения ФП у пациентов, получающих ингибиторы БТК.

Fig. 2. Proposed mechanism of atrial fibrillation in patients receiving Bruton tyrosine kinase inhibitors.

В исследовании J. McMullen и соавт. (2014) было обнаружено, что в кардиомиоцитах желудочков сердца мышей, получавших ибрутиниб, ингибировался сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы-АКТ (PI3K-АКТ), который в норме оказывает антифибротическое действие в тканях. Таким образом, подавление передачи сигнала по пути PI3K-АКТ в предсердиях приводит к резкому увеличению фиброзной ткани в предсердиях и формированию их ремоделирования [27].

Кроме ингибирования ферментов, ингибиторы БТК также воздействуют на ионные каналы, такие как кальций-кальмодулин-зависимые каналы (CaMKII δ). Высвобождение кальция в кардиомиоцитах вызывает электрическую нестабильность и триггерную активность в клетках миокарда. Триггерная активность предполагается в качестве основного фактора, способствующего возникновению ФП и поддержанию ее постоянной формы. Кроме того, CaMKII δ дополнительно ингибируют ранее упомянутый сигнальный путь PI3K-АКТ, оказывая дополнительное профибротическое действие. Тем самым высказано предположение, что ибрутиниб не только способствует возникновению ФП, но и участвует в механизмах ее поддержания [30].

В отличие от ибрутиниба препараты 2-го поколения значительно меньше действуют или вообще не ингибируют другие киназы. Большая селективность ингибиторов БТК следующих поколений должна приводить к меньшей частоте развития осложнений. В исследованиях в условиях *in vitro* акалабрутиниб не вызывал ФП, однако в клинической практике частота ФП на терапии акалабрутинибом остается высокой [9, 28]. Механизмы, лежащие в основе возникновения ФП на терапии селективными ингибиторами БТК, остаются малоизученными.

ФП является класс-специфическим побочным эффектом ингибиторов БТК. В целом истинная частота ФП и механизмы ее возникновения у пациентов, получающих ингибиторы БТК, остаются малоизученными, особенно у больных, получающих препараты селективного действия 2-го поколения. Воздействие на перечисленные ферменты и сигнальные пути, ответственные за возникновение ФП, впоследствии может стать перспективной стратегией профилактики и лечения ФП, возникшей во время лечения ибрутинибом.

Ингибиторы БТК и кровоточивость

Кровоточивость является одним из частых нежелательных эффектов препаратов из группы ингибиторов БТК. При оценке степени тяжести кровотечений среди онкогематологов распространенной является общая шкала нежелательных явлений Национального института рака США 5-й версии (NCI — CTCAE v. 5), поскольку данная шкала проста и удобна для оценки необходимости и срочности вмешательства, а также продолжения противоопухолевой терапии (табл. 1) [31]. Однако в ряде работ [32] для оценки степени кровоточивости на терапии ибрутинибом использовалась более подробная шкала оценки кровотечений при иммунной тромбоцитопении, поскольку ибрутиниб влияет на тромбоцитарное звено гемостаза.

Однако в практике кардиологов чаще используется шкала оценки тяжести кровотечений по BARC. Шкала BARC определяет разные типы кровотечений — от незначительного до фатального, с учетом клинических и лабораторных характеристик. Данная шкала разработана для оценки типа кровотечения у больных с сердечно-сосудистыми событиями, в том числе получающих антитромботическую терапию. Как показали исследования, тяжесть кровотечений, определяемая по типам BARC, коррелирует с риском смерти [33]. В большинстве исследований, посвященных оценке риска геморрагических осложнений у больных, получающих антитромботическую терапию, используется именно классификация кровотечений по шкале BARC.

И шкала CTCAE, и шкала BARC имеют 5 степеней/типов кровотечений, к тому же в обеих шкалах к первому типу относятся легкие геморрагические осложнения, не требующие вмешательства, а к пятому типу — фатальные кровотечения.

Однако в шкале BARC имеются кровотечения BARC 4, связанные с операциями коронарного шунтирования. Подобного выделения в шкале CTCAE нет. К четвертому типу кровотечений по шкале CTCAE относятся кровотечения, требующие срочного врачебного вмешательства, соответствующим большим (BARC 3) кровотечениям.

Таким образом, при сопоставлении двух шкал для оценки типов кровотечений на фоне противоопухолевой терапии степень I по шкале CTCAE соответствует BARC 1, степень II

Таблица 1. Классификация кровотечений по общей шкале нежелательных явлений Национального института рака США 5-й версии (NCI — CTCAE v. 5)

Table 1. Classification of bleeding according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 scale

Нежелательное явление	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
Желудочно-кишечное кровотечение	Легкие симптомы кровотечения; кровотечение не требует вмешательства	Умеренные симптомы кровотечения; кровотечение требует вмешательства или лечения	Кровотечение, требующее переливания, инвазивного вмешательства или госпитализации	Опасное для жизни кровотечение, требующее срочного вмешательства	Фатальное кровотечение
Гематурия	Асимптомное кровотечение, не требующее вмешательства	Симптомное кровотечение, требующее планового вмешательства на мочевом пузыре	Макрогематурия; кровотечение, требующее переливания, внутривенного введения препаратов или госпитализации для планового инвазивного вмешательства	Опасное для жизни кровотечение, требующее срочного вмешательства	Фатальное кровотечение

Таблица 2. Частота геморрагических осложнений на терапии ингибиторами БТК, по данным рандомизированных клинических исследований

Table 2. Incidence of hemorrhagic complications following therapy with BTK inhibitors according to randomized clinical trials

Исследование	Препарат	Кровотечения всех степеней, n (%)	Большие кровотечения (III—IV степени по шкале CTCAE) или BARC 3, n (%)
RESONATE-17 [35]	Ибрутиниб	—	11 (8)
RESONATE [5]	Ибрутиниб	—	19 (10)
HELIOS [36]	Ибрутиниб	—	8 (2,8)
RESONATE-2 [34]	Ибрутиниб	—	5 (4)
FLAIR [37]	Ибрутиниб	102 (27)	2 (1)
ELEVATE RR [9]	Ибрутиниб	135 (51,3)	14 (5,3)
	Акалабрутиниб	101 (38,0)	12 (4,5)
ELEVATE TN [39]	Акалабрутиниб	75 (41,9)	7 (3,9)
ACE-CL-001 [38]	Акалабрутиниб	65 (66)	3 (3)

по шкале CTCAE — BARC 2, степени III—IV по шкале CTCAE — BARC 3, степень V по шкале CTCAE — BARC 5.

Согласно исследованиям, кровотечения всех степеней развиваются у 40—50% больных с ХЛЛ, получающих ингибиторы БТК. Однако в данном случае речь в большей степени идет о малых кровотечениях (подкожные гематомы, петехии, экхимозы). Частота больших и фатальных кровотечений остается небольшой и составляет не более 5% (табл. 2) [5, 9, 34—37].

Препараты 2-го поколения (акалабрутиниб, занубрутиниб) являются селективными и в меньшей степени воздействуют на другие органы. Предполагалось, что селективность действия препаратов сведет до минимума количество нежелательных явлений, однако результаты исследований показывают схожую частоту кровотечений при приеме препаратов как 1-го, так и 2-го поколения. Так, частота малых кровотечений (BARC 1—2) у пациентов с ХЛЛ при приеме акалабрутиниба достигает 38%, а больших кровотечений (BARC 3—4) — 4,5%, что сопоставимо с частотой геморрагических осложнений при приеме ибрутиниба [9, 38, 39]. Механизм возникновения кровотечений на терапии препаратами 2-го поколения остается неясным и требует проведения дальнейших исследований.

Поскольку терапия ингибиторами БТК ассоциирована с увеличением частоты ФП, часто пациенты, получающие

данные препараты, имеют показания к назначению антикоагулянтной терапии.

В первых клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности ибрутиниба при ХЛЛ, сообщалось о развитии субдуральной гематомы у пациента, получавшего совместный прием ибрутиниба и варфарина, в связи с чем в последующих исследованиях больные, получавшие варфарин, исключались из исследований [40]. По причине того, что риск кровотечений при совместном приеме ингибиторов БТК и варфарина в достаточной мере не изучен, пациентам рекомендованы другие пероральные антикоагулянты (ПОАК) в качестве терапии ФП. В случае наличия у больного однозначных показаний к терапии варфарином (клапанная ФП, механический клапан сердца) совместно с гематологом следует рассмотреть другую терапию ХЛЛ.

В клинических исследованиях ингибиторов БТК было показано, что совместное применение антикоагулянтов и ингибиторов БТК увеличивает риск больших кровотечений. Так, в одном из клинических исследований, включавшем 2838 человек, частота больших кровотечений на терапии ибрутинибом составила 3,1% и вдвое возрастала (до 6,1%) при совместном назначении ибрутиниба и антикоагулянтов [41]. Аналогичные результаты показаны с препаратом 2-го поколения — акалабрутинибом [42].

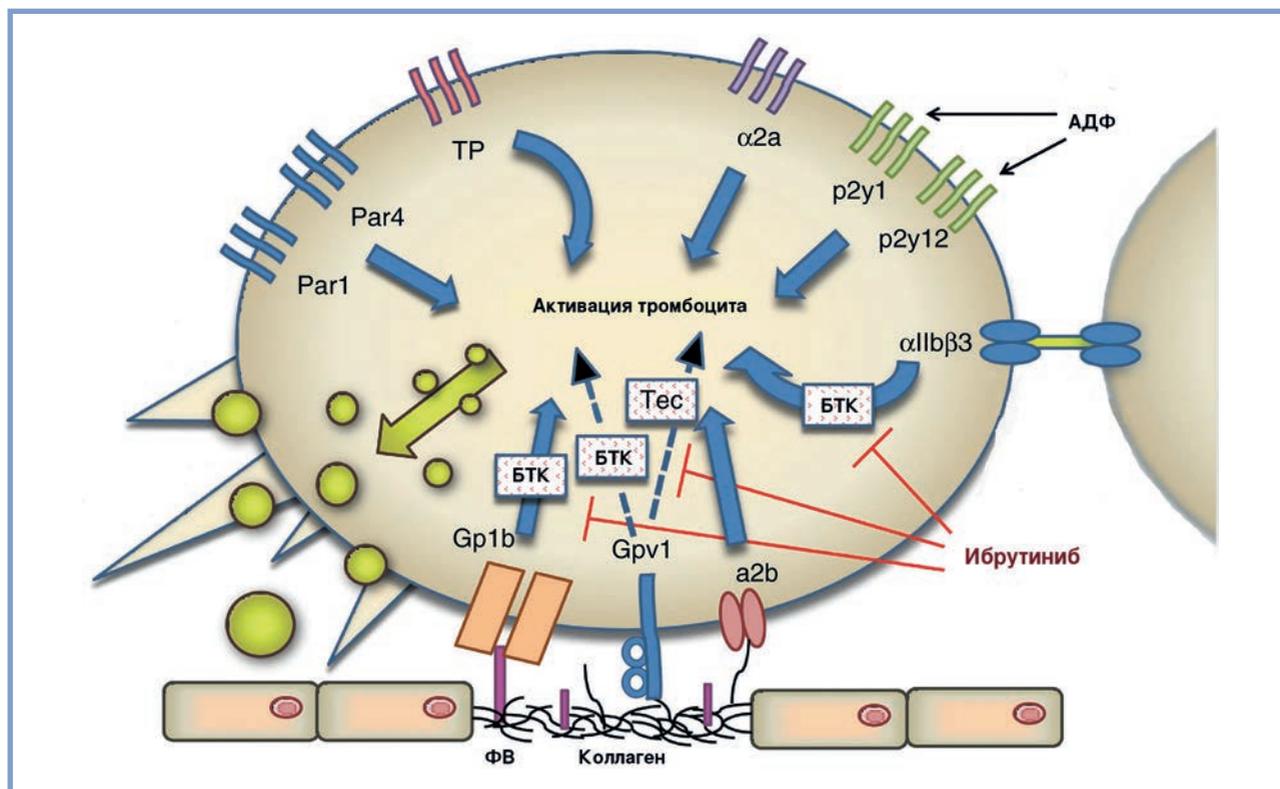


Рис. 3. Влияние ибрутиниба на тромбоциты и механизм возникновения кровотоечений (адаптирован из работы J. Shatzel и соавт., 2017 [44]).

ФВ — фактор фон Виллебранда; АДФ — аденозиндифосфат.

Fig. 3. Effect of Ibrutinib on platelets and mechanism of bleeding (adapted from J. Shatzel et al., 2017 [44]).

В работе Е.И. Емелиной и соавт. оценивалась частота геморрагических осложнений при совместном назначении антитромботической терапии и ибрутиниба. Результаты исследования показали, что совместный прием антикоагулянтов или антиагрегантов, в том числе двойной антитромботической терапии, с ибрутинибом не способствует развитию жизнеугрожающих кровотоечений. Все зарегистрированные случаи кровотоечений относились к малым и клинически значимым кровотоечениям (BARC 1—2) [43].

Однако наши собственные данные говорят об обратном. В группе пациентов с ХЛЛ из 325 человек проведена оценка частоты геморрагических осложнений. Сравнивалась частота кровотоечений различных степеней у больных с возникшей ФП на терапии ибрутинибом (87 человек) и без ФП (248 человек). Интересно, что частота малых и клинически значимых кровотоечений сопоставима в обеих группах, вместе с тем частота больших и фатальных кровотоечений была значимо выше в группе пациентов с возникшей ФП. Данный факт, вероятно, обусловлен необходимостью назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и повышением риска кровотоечений на антитромботической терапии.

Таким образом, антитромботическая терапия пациентам, получающим ингибиторы БТК, должна проводиться строго по показаниям. Перед назначением антиагрегантов или антикоагулянтов данным больным необходимо тщательно взвесить соотношение пользы/риска и, по возможности, устранить модифицируемые факторы риска кровотоечений.

Механизм возникновения кровотоечений

Известно, что ибрутиниб подавляет не только целевую БТК в В-лимфоцитах, но и БТК и ТЕС-киназы в тромбоцитах, которые являются ключевыми молекулами сигнального пути от поверхностного коллагенового рецептора GPVI. Блокируя указанный сигнальный путь, ибрутиниб подавляет активацию тромбоцита в ответ на коллаген, тем самым нарушая агрегацию тромбоцитов, что способствует развитию кровотоечений (рис. 3). [44].

Кроме того, БТК участвует в сигнальном пути от рецепторов фактора Виллебранда в тромбоцитах. Подавление ибрутинибом БТК подавляет данный сигнальный путь, что также приводит к инактивации тромбоцита и подавлению тромбоцитарного звена гемостаза [45].

Однако перечисленные механизмы в полной мере не объясняют повышение риска кровотоечений на терапии ингибиторами БТК. Одним из возможных механизмов кровотоечений может быть подавление функции тромбоцитов при самом ХЛЛ. В-лимфоциты, которые в избыточном количестве пролиферируются при ХЛЛ, связываются с ферментом эндонуклеотидазой CD39 на поверхности тромбоцитов, усиливая его активность. Эндонуклеотидаза CD39 в свою очередь разрушает аденозиндифосфат (АДФ) в тромбоцитах. АДФ является главным активатором тромбоцитов, и его подавление приводит к нарушению их агрегации [46].

В исследовании [32] было показано, что основным фактором риска возникновения ибрутиниб-ассоциированных кровотоечений является исходная тромбоцитопения. Показа-

зано, что при ХЛЛ снижается агрегация тромбоцитов в ответ на добавление АДФ, которая коррелирует с исходным уровнем тромбоцитов.

Механизмы подавления тромбоцитарного звена гемостаза на терапии ибрутинибом продемонстрированы в многочисленных исследованиях *in vitro*, однако влияние ингибиторов БТК на коагуляционное звено гемостаза до сих пор не изучено.

Рекомендации по ведению пациентов, получающих ингибиторы БТК

И ХЛЛ, и ФП являются возраст-ассоциированными заболеваниями. Кроме того, частые нежелательные события со стороны сердечно-сосудистой системы на терапии ингибиторами БТК обуславливают необходимость наблюдения пациентов у кардиолога. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 г., электрокардиография в покое и трансторакальная эхокардиография перед началом терапии ингибиторами БТК рекомендуются лишь пациентам высокого риска в отношении возникновения ФП [47]. В настоящее время риск ФП определяется стандартными факторами риска для общей популяции, однако пациенты в общей популяции и с онкогематологическими заболеваниями не могут быть сопоставимы, в связи с чем требуются дальнейшие исследования для стратификации пациентов с ХЛЛ, получающих ингибиторы БТК, в отношении риска ФП. В настоящее время изучаются многочисленные предикторы ФП на терапии ингибиторами БТК, такие как увеличенный объем левого предсердия при трансторакальной эхокардиографии, патологический зубец Р на электрокардиограмме, снижение продольной деформации предсердий при спекл-трекинг-эхокардиографии, однако данные предикторы требуют валидации на больших группах пациентов [48, 49].

Мониторирование пациентов на терапии ингибиторами БТК в настоящее время не регламентировано. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 г., пациентам, получающим ингибиторы БТК, рекомендуется проводить скрининг ФП с помощью пальпации пульса или снятия электрокардиограммы на каждом визите к врачу-гематологу, однако кратность визитов не определена [47]. Кроме того, снятие короткой записи электрокардиограммы не всегда позволяет верифицировать нарушения ритма, особенно бессимптомного те-

чения, благодаря чему для пациентов, получающих ингибиторы БТК, холтеровское мониторирование электрокардиограммы является крайне важным методом диагностики.

Следует отметить, что наличие ФП в настоящее время не является противопоказанием к назначению ингибиторов БТК, однако при наличии у пациента ФП стоит отдать предпочтение назначению препаратов 2-го поколения (акабрутиниб, занубрутиниб) [50]. В случае возникновения ФП на терапии ингибиторами БТК необходимо провести оценку риска и пользы от продолжения противоопухолевой терапии. При контроле симптомов и частоты сердечных сокращений терапию ингибиторами БТК следует продолжить. С антиаритмической, ритмурежающей целью у данной группы больных чаще используются бета-блокаторы, поскольку большинство антиаритмиков других классов имеет межлекарственные взаимодействия с ингибиторами БТК через систему цитохрома р450 и Р-гликопротеина [51].

В настоящее время антикоагулянтная терапия пациентам с ФП, получающим ингибиторы БТК, назначается по общим принципам, как для пациентов в общей популяции. Однако совместное назначение антитромботической терапии и ингибиторов БТК требует более частого и тщательного мониторингирования кровотечений у пациентов, а также количества тромбоцитов, уровня гемоглобина и креатинина. Назначение варфарина следует избегать пациентам, получающим ингибиторы БТК, ввиду недостаточности данных относительно безопасности совместного приема препаратов. Таким образом, у больного с ФП, получающего ингибиторы БТК, при наличии показаний к антикоагулянтной терапии следует отдать предпочтение ПО-АК — апиксабану, ривароксабану или дабигатрану.

Для оценки риска кровотечений наиболее часто используется шкала HAS-BLED, однако она не всегда подходит для пациентов с онкологическими, в том числе онкогематологическими, заболеваниями. Это связано с тем, что система оценки HAS-BLED не учитывает специфические для рака факторы риска кровотечений. Поэтому при необходимости назначения антитромботической терапии пациентам, получающим ингибиторы БТК, по возможности, стоит устранить все факторы риска кровотечений и проводить их тщательный мониторинг во время противоопухолевой терапии.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391(10129):1524-1537. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30422-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30422-7)
3. The Surveillance E and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
4. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
5. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoi AO. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ.).
5. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus

- ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):213-223. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1400376>
6. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Pollack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ; RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2425-2437. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1509388>
 7. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):432-443. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1817073>
 8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2517-2528. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812836>
 9. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(31):3441-3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>
 10. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, Jones D, Izumi R, Frigault MM, Quah C, Raman RK, Patel P, Wang MH, Kipps TJ. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Hematologica*. 2021;106(9):2364-2373. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.272500>
 11. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118(16):4313-4320. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-338855>
 12. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology-American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:88-96. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.692-b>
 13. Deglesne PA, Chevallier N, Letestu R, Baran-Marszak F, Beitar T, Salanoubat C, Sanhes L, Nataf J, Roger C, Varin-Blank N, Ajchenbaum-Cymbalista F. Survival response to B-cell receptor ligation is restricted to progressive chronic lymphocytic leukemia cells irrespective of Zap70 expression. *Cancer Research*. 2006;66(14):7158-7166. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0085>
 14. Bernal A, Pastore RD, Asgry Z, Keller SA, Cesarman E, Liou HC, Schattner EJ. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. *Blood*. 2001;98(10):3050-3057. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.10.3050>
 15. Xue C, Wang X, Zhang L, Qu Q, Zhang Q, Jiang Y. Ibrutinib in B-cell lymphoma: single fighter might be enough? *Cancer Cell International*. 2020;20:467. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01518-y>
 16. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman JP, Wierda W, Zhao W, Heerema NA, Luan Y, Liu EA, Dean JP, O'Brien S. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(15):3918-3927. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2856>
 17. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JA. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2019;94(12):1353-1363. <https://doi.org/10.1002/ajh.25638>
 18. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, Dai S, Lal I, Dean JP, Kipps TJ. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-798. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x>
 19. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Novak J, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Kwei K, Dai S, Hsu E, Dean JP, Flinn IW. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022;107(9):2108-2120. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279012>
 20. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Fürstenau M, Al-Sawaf O, von Tresckow J, Fink AM, Kreuzer KA, Vehling-Kaiser U, Tausch E, Müller L, Eckart MJ, Schlag R, Freier W, Gaska T, Balsler C, Reiser M, Stauch M, Wendtner CM, Fischer K, Stilgenbauer S, Eichhorst B, Hallek M. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(2):177-187. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010845>
 21. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Brown JR, Munir T, Mato A, Stilgenbauer S, Bajwa N, Miranda P, Higgins K, John E, de Borja M, Jurczak W, Woyach JA. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687-699. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018818>
 22. Mauro FR, Paoloni F, Molica S, Reda G, Trentin L, Sportoletti P, Marchetti M, Pietrasanta D, Marasca R, Gaidano G, Coscia M, Stelitano C, Mannina D, Di Renzo N, Ilariucci F, Liberati AM, Orsucci L, Re F, Tani M, Musuraca G, Gottardi D, Zinzani PL, Gozzetti A, Molinari A, Gentile M, Chiarenza A, Laurenti L, Varettoni M, Ibatici A, Murrù R, Ruocco V, Del Giudice I, De Propriis MS, Della Starza I, Raponi S, Nanni M, Fazi P, Neri A, Guarini A, Rigolin GM, Piciocchi A, Cuneo A, Foà R. Efficacy of Front-Line Ibrutinib and Rituximab Combination and the Impact of Treatment Discontinuation in Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the Gimema LLC1114 Study. *Cancers*. 2021;14(1):207. <https://doi.org/10.3390/cancers14010207>
 23. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, Nanthakumar K, Calvillo-Argüelles O, Lee DS, Thavendiranathan P. Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(31):3453-3462. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00693>
 24. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, Illés Á, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery EJ, Lee JH, Usenko G, Wang MH, Yu T, Jurczak W. Acabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *Hemisphere*. 2022;6(12):e801. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000801>
 25. Baptiste F, Cautela J, Ancey Y, Resseguier N, Aurran T, Farnault L, Escudier M, Ammar C, Gaubert M, Dolladille C, Barraud J, Peyrol M, Cohen A, Paganelli F, Alexandre J, Ederhy S, Thuny F. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. *Open Heart*. 2019;6(1):e001049. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001049>
 26. Никитин Е.А., Дмитриева Е.А., Пантелеев М.А., Емелина Е.И., Иванова В.Л., Кочкарева Ю.Б., Аршанская Е.Г., Лазарев И.Е., Маркова Е.Е., Муха Л.А., Новицкая Н.Г., Панкрашкина М.М., Глазунова В.В., Шубина А.В., Черныш С.А., Хуажева Н.К., Наумова Е.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Обухова Т.Н., Виноградова О.Ю., Гендлин Г.Е., Птушкин В.В. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):271-281. Nikitin EA, Dmitrieva EA, Pantelev MA, Emelina EI, Ivanova VL, Kochkareva YuB, Arshanskaya EG, Lazarev IE, Markova EE, Mukha LA, Novitskaya NG, Pankrashkina MM, Glazunova VV, Shubina AV, Chernysh SA, Khuazheva NK, Naumova EV, Lugovskaya SA, Pochtart ME, Obukhova TN, Vinogradova OYu, Gendlin GE, Ptushkin VV. Ibrutinib in the Treatment of Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Klinicheskaja-onkogematologija*. 2017;10(3):271-281. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-271-281>
 27. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829-3830. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272>
 28. Xiao L, Salem JE, Clauss S, Hanley A, Bapat A, Hulsmans M, Iwamoto Y, Wojtkiewicz G, Cetinbas M, Schloss MJ, Tedeschi J, Lebrun-Vignes B, Lundby A, Sadreyev RI, Moslehi J, Nahrendorf M, Ellinor PT, Milan DJ.

- Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142(25):2443-2455. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049210>
29. Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RC, Marasco S, Medcalf RL, Ming Z, Head GA, Tan JW, Cemerlang N, Sadoshima J, Shioi T, Izumo S, Lukoshkova EV, Dart AM, Jennings GL, McMullen JR. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *The American Journal of Pathology*. 2009;175(3):998-1009. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090126>
 30. Jiang L, Li L, Ruan Y, Zuo S, Wu X, Zhao Q, Xing Y, Zhao X, Xia S, Bai R, Du X, Liu N, Ma CS. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. *Heart Rhythm*. 2019;16(9):1374-1382. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.008>
 31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Accessed: December 19, 2019. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. https://evs.nci.nih.gov/fdp1/CTCAE/CTCAE_5.0/
 32. Dmitrieva EA, Nikitin EA, Ignatova AA, Vorobyev VI, Poletaev AV, Seregina EA, Voronin KA, Polokhov DM, Maschan AA, Novichkova GA, Pan-telev MA, Ptushkin VV. Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2672-2684. <https://doi.org/10.1111/jth.14943>
 33. 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>
 34. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*. 2022;6(11):3440-3450. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434>
 35. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, Österborg A, Siddiqi T, Thirman MJ, Furman RR, Ilhan O, Keating MJ, Call TG, Brown JR, Stevens-Brogan M, Li Y, Clow F, James DF, Chu AD, Hallek M, Stilgenbauer S. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncology*. 2016;17(10):1409-1418. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30212-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30212-1)
 36. Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, Santucci Silva R, Grosicki S, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Samoiloova O, Pavlovsky MA, Goy A, Mato A, Hallek M, Salzman M, Tamegnon M, Sun S, Connor A, Nottage K, Schuier N, Balasubramanian S, Howes A, Cramer P. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61(13):3188-3197. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1795159>
 37. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy B, Walewska R, Furtado M, Preston G, Neilson JR, Pemberton N, Sidra G, Morley N, Cwynarski K, Schuh A, Forconi F, Elmusharaf N, Paneesha S, Fox CP, Howard DR, Hockaday A, Brown JM, Cairns DA, Jackson S, Greateorex N, Webster N, Shingles J, Dalal S, Patten PEM, Allsup D, Rawstron A, Munir T. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2023;24(5):535-552. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00144-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00144-4)
 38. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Devereux S, Hillmen P, Pagel JM, Hamdy A, Izumi R, Patel P, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(24):3327-3338. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009617>
 39. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavada V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the EL-EVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-1175. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01485-x>
 40. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, Chang BY, Clow F, Hedrick E, Buggy JJ, James DF, O'Brien S. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):32-42. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1215637>
 41. IMBRUVICA. Highlights of Prescribing Information. Accessed 2013. Revised 05.2024. https://www.rxabbvie.com/pdf/imbruvica_pi.pdf
 42. CALQUENCE. Highlights of Prescribing Information. Accessed 2017. Revised 08.2022. <https://www.azpicentral.com/calquence/calquence.pdf>
 43. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфолейкозами с заболеваниями, получающих ибрутиниб. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(4):449-460. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Antithrombotic Therapy in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders Treated with Ibrutinib. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2019;12(4):449-460. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460>
 44. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(5):835-847. <https://doi.org/10.1111/jth.13651>
 45. Levede M, David E, Garcia C, Laurent PA, Cadot S, Michallet AS, Bordet JC, Tam C, Sié P, Ysebaert L, Payrastra B. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014;124(26):3991-3995. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583294>
 46. Pulte D, Olson KE, Broekman MJ, Islam N, Ballard HS, Furman RR, Olson AE, Marcus AJ. CD39 activity correlates with stage and inhibits platelet reactivity in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Translational Medicine*. 2007;5:23. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-23>
 47. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Córdoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229-4361. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead080>
 48. Park H, Kim KH, Kim HY, Cho JY, Yoon HJ, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Cho JG. Left atrial longitudinal strain as a predictor of Cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in patients with breast Cancer. *Cardiovascular Ultrasound*. 2020;18(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00210-5>
 49. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(6):1447-1453. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129>
 50. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology-American Society of Hematology Education Program*. 2020;2020(1):336-345. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000118>
 51. Essa H, Lodhi T, Dobson R, Wright D, Lip GYH. How to Manage Atrial Fibrillation Secondary to Ibrutinib. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(1):140-144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.016>

Поступила 20.06.2024

Received 20.06.2024

Принята к публикации 24.06.2024

Accepted 24.06.2024

Ближайшие результаты эндопротезирования торакоабдоминальных аневризм аорты многобраншевым стент-графтом: систематический обзор и метаанализ исследований за последние 5 лет

© Р.С. ПОЛЯКОВ^{1,2}, Г.С. ВЛАСКО^{1,3}, Ш.Г. ЧАРГАЗИЯ¹, К.А. КУР-ИПА¹, М.В. КАРУК¹, М.В. ПУРЕЦКИЙ^{1,2}, Г.В. МАРДАНЯН¹, А.А. ПИРКОВА¹, С.А. АБУГОВ^{1,2}

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия;

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

³ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Эндопротезирование многобраншевым стент-графтом — один из распространенных вариантов эндоваскулярного лечения аневризм торакоабдоминальной аорты.

Цель исследования. Выполнить систематический обзор литературы и метаанализ средних значений ближайших результатов (в течение 30 дней) исследований, посвященных оценке эндоваскулярного протезирования торакоабдоминальной аорты многобраншевым стент-графтом по материалам, опубликованным в последние 5 лет.

Материал и методы. Первичный поиск в PubMed (Medline) выявил 79 статей. После отбора в систематический обзор было включено 7 исследований.

Результаты. Частота технического успеха при эндопротезировании многобраншевым стент-графтом составила 95,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 93,9—97,5). Частота осложнений, связанных с доступом, составила 15,9% (95% ДИ 13,3—18,5). Эндолик 1-го типа наблюдался в 2,6% (95% ДИ 1,2—3,9) случаев, эндолик 3-го типа — в 4% (95% ДИ 2,4—5,7). Ишемия спинного мозга отмечалась в 13,7% (95% ДИ 10,7—16,8) случаев, при этом параплегия — в 5,2% (95% ДИ 3,8—6,5). Гемодиализ после вмешательства выполнялся в 5,9% (95% ДИ 4,6—7,3) случаев. Повторные вмешательства осуществлялись в 15,7% (95% ДИ 8,5—22,9) случаев. Частота летальных исходов наблюдалась в 9,9% (95% ДИ 4,8—14,9) случаев, и отмечалась высокая гетерогенность показателя — $I^2=88\%$, $p<0,001$.

Заключение. Продемонстрирован высокий уровень технического успеха с приемлемой частотой осложнений и невысокой частотой летальных исходов в ближайшем периоде наблюдения, необходимо исследовать отдаленные результаты.

Ключевые слова: *t-Branch, stent graft «on-the-shelf», BEVAR.*

Информация об авторах:

Поляков Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9323-4003>

Власко Г.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8521-7126>

Чаргазия Ш.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8598-2933>

Кур-ипа К.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2395-5999>

Карук М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2292-6758>

Пурецкий М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4988-4102>

Марданын Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7442-520X>

Пиркова А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5101-1004>

Абугув С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7636-4044>

Автор, ответственный за переписку: Власко Г.С. — e-mail: Vlasko13@yandex.ru

Как цитировать:

Поляков Р.С., Власко Г.С., Чаргазия Ш.Г., Кур-ипа К.А., Карук М.В., Пурецкий М.В., Марданын Г.В., Пиркова А.А., Абугув С.А. Ближайшие результаты эндопротезирования торакоабдоминальных аневризм аорты многобраншевым стент-графтом: систематический обзор и метаанализ исследований за последние 5 лет. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):26–36. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903126>

Short-term results of endovascular thoracoabdominal aortic repair with multi-branched stent-graft: a systematic review and meta-analysis over the last 5 years

© R.S. POLYAKOV^{1,2}, G.S. VLASKO^{1,3}, SH.G. CHARGAZIA¹, K.A. KUR-IPA¹, M.V. KARUK¹, M.V. PURETSKY^{1,2}, G.V. MARDANYAN¹, A.A. PIRKOVA¹, S.A. ABUGOV^{1,2}

¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

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

³National Medical Research Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Abstract

Endovascular repair with multi-branched stent-graft is a common method for thoracoabdominal aortic aneurysms.

Objective. To perform a systematic review and meta-analysis of short-term results (30 days) after endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms with multi-branched stent-graft device in the studies published in the last 5 years.

Material and methods. Baseline searching in the PubMed (Medline) database identified 79 studies. Seven articles were included in systematic review.

Results. Technical success rate for multi-branched stent-graft was 95.7% (95% CI 93.9—97.5, $I^2=46%$, $p=0.085$). Incidence of access-related complications was 15.9% (95% CI 13.3—18.5). Type 1 endoleak occurred in 2.6% (95% CI 1.2—3.9), type 3 endoleak — 4% of cases (95% CI 2.4—5.7). Spinal cord ischemia was observed in 13.7% (95% CI 10.7—16.8), paraplegia — in 5.2% (95% CI 3.8—6.5). Post-intervention hemodialysis was necessary in 5.9% of cases (95% CI 4.6—7.3). Repeated interventions were performed in 15.7% of cases (95% CI 8.5—22.9). Mortality rate was 9.9% (95% CI 4.8—14.9) with high heterogeneity ($I^2=88%$, $p<0.001$).

Conclusion. We found high technical success rate, acceptable complication rate and low mortality in early period. It is necessary to study the long-term results.

Keywords: *t-Branch, stent graft «on-the-shelf», BEVAR.*

Information about the authors:

Polyakov R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9323-4003>

Vlasko G.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8521-7126>

Chargazia Sh.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8598-2933>

Kur-ipa K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2395-5999>

Karuk M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2292-6758>

Puretsky M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4988-4102>

Mardanyan G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7442-520X>

Pirkova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5101-1004>

Abugov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7636-4044>

Corresponding author: Vlasko G.S. — e-mail: Vlasko13@yandex.ru

To cite this article:

Polyakov RS, Vlasko GS, Chargazia ShG, Kur-ipa KA, Karuk MV, Puretsky MV, Mardanyan GV, Pirkova AA, Abugov SA. Short-term results of endovascular thoracoabdominal aortic repair with multi-branched stent-graft: a systematic review and meta-analysis over the last 5 years. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):26–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903126>

Введение

Протезирование торакоабдоминальной аорты — сложное направление сосудистой хирургии, и до недавнего времени открытый метод был единственным вариантом оказания помощи. Высокая частота осложнений и летальных исходов, связанных с внутрительным доступом и объемом вмешательства, в совокупности со стремительным ростом рентгенохирургического потенциала в конце прошлого века способствовали становлению эндоваскулярной технологии лечения. В начале фенестрации в эндографтах для висцеральных артерий осуществлялись вручную, далее компании стали поставлять эндографты, изготовленные под заказ [1, 2]. Стоимость, время изготовления и сроки доставки до лечебного центра способствовали разработке универсальных протезов (в англ. литературе «on the shelf» — «с полки»), конструкция которых также стала включать бранши. Впервые многобраншевый стент-графт был представлен в 2012 г., став «пионером» среди универсальных торакоабдоминальных эндографтов. Подробное описание многобраншевого стент-графта было опубликовано другими авторами [3, 4]. В настоящее время количества данных для изучения отдаленных результатов торакоабдоминального эндопротезирования с помощью многобраншевого стент-графта в литературе недостаточно, а отчетов о результатах таких операций в Российской Федерации в принципе нет. Согласно мнению североамериканских центров, эн-

доваскулярная технология еще развивается, в то время как открытая стратегия протезирования определяется как более эффективная и предпочтительная. Вместе с тем, учитывая внедрение многобраншевого стент-графта в широкую практику и накопление опыта, актуальными в этом направлении представляются исследования, опубликованные в последнее 5-летие. Исходя из этого, целью работы было выполнение систематического обзора литературы и метаанализа средних значений ближайших результатов в исследованиях, посвященных оценке эндоваскулярного протезирования торакоабдоминальной аорты многобраншевым стент-графтом по материалам, опубликованным в последние 5 лет.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Поиск выполнялся в поисковой системе PubMed (Medline) в период с 1 января 2019 г. по 1 февраля 2024 г. Три исследователя независимо осуществляли поиск и отбор статей с использованием заранее заданных поисковых терминов, ключевых слов (в том числе MeSH) и логических операторов: «t-Branch or multibranch off-the-shelf». Работы проверялись посред-

ством чтения заголовков и аннотаций статей, чтобы исключить нерелевантные статьи, отчеты о клинических случаях (сериях клинических случаев), литературные, систематические обзоры и другие метаанализы. Любые разногласия разрешались путем обсуждения или с привлечением четвертого лица. Поиск ограничивался англоязычными статьями. Включались исследования, в которых приводились данные о результатах эндоваскулярного лечения торакоабдоминальной аорты (ЭЛТА) многобраншевым стент-графтом. Работы с недостаточным или неточным описанием исходов не учитывались.

Извлечение и синтез данных исследований. Для каждого исследования регистрировались: первый автор, год публикации; оценка методологического качества исследования; дизайн работы; период включения и число пациентов (с применением многобраншевого стент-графта и всего). Проводилась оценка предоперационных клиническо-демографических параметров: частота мужского пола; наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких; хронической болезни почек. Кроме того, осуществлялась оценка риска по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists), фиксировалось присутствие симптомов на момент оперативного лечения. Оценивались анатомические характеристики аневризмы (тип торакоабдоминальной аневризмы по Crawford, ее средний диаметр, наличие разрыва), наличие расслоения аорты. Изучались параметры, связанные с вмешательством (количество этапных вмешательств, вмешательств с предварительным эндоваскулярным лечением аневризмы грудной аорты (ЭЛАГА) и/или эндоваскулярным лечением аневризмы брюшной аорты (ЭЛАБА) в анамнезе; частота выполнения каротидно-подключичного шунтирования (КПШ); доля пациентов со спинномозговым дренажем; среднее время вмешательства; длительность госпитализации (в том числе пребывание в реанимации и интенсивной терапии)). Исходы подразумевали оценку технического успеха и ближайших (30-дневных) конечных событий: эндолики 1-го, 3-го типов; ишемию спинного мозга; параличи; заместительную почечную терапию после ЭЛТА; осложнения доступа; повторные вмешательства; летальные исходы. Таблицы извлечения данных были разработаны после отбора статей. В случаях сравнительных исследований по срокам вмешательства (планово, срочно, экстренно) выполнялось сложение исходов и сложение общего числа пациентов, далее вычислялось процентное отношение общего количества исходов от общего количества вмешательств. В случаях сравнительных исследований со сравнением эндопротезирования многобраншевым стент-графтом с другими эндографтами или их модификациями извлекались все данные о пациентах с многобраншевым стент-графтом. Заполнение данных (при наличии) в таблицы выполнялось путем внесения среднего значения и стандартного отклонения ($SE \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха [Me (IQR)] в случае количественных параметров и числа с процентным отношением [n (%)] при бинарных значениях о наличии/отсутствии признака [с вычислением числа (n) или процента (%), если один из параметров не указан]. Если в исследовании отсутствовали значения или извлечь их не представлялось возможным, вносили обозначение «нет данных».

Риск систематической ошибки. Оценка валидности и методологического качества отобранных нерандоми-

зированных исследований выполнялась с помощью шкал NOS (Newcastle Ottawa scale, англ. шкала Ньюкасл—Оттава) и ROBINS-I. Шкала NOS учитывала риски систематической ошибки по основным 3 доменам (выборка, сравнение, исходы); шкала ROBINS-I — по 7 доменам: 1) скрытые переменные, 2) классификация вмешательств, 3) выбор участников, 4) отклонение от вмешательства, 5) пропуск данных, 6) измерение результатов, 7) представление результатов. Мы использовали систему оценки риска: низкую, умеренную и высокую.

Статистический анализ. Метаанализ данных проводился с использованием свободного программного обеспечения Open Meta-Analyst. При обобщении данных исследований, учитывая значительную статистическую гетерогенность большинства показателей, применялась модель случайных эффектов. Процентные доли с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывались с помощью метода Der Simonian-Laird [5]. Сравнение данных выполнялось путем расчета обобщенной частоты патологических состояний с предварительным сложением количества случаев с числом исследуемых в отдельных публикациях. Далее осуществлялась оценка статистической значимости различий показателей с помощью критерия χ^2 Пирсона, рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (Forest-plot). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты систематического поиска. Первичный поиск выявил 79 статей. После исключения клинических случаев и серий клинических случаев ($n=11$), систематических обзоров, обзоров литературы и метаанализов ($n=3$), статей, не подходящих по теме, дизайну и критериям включения и других нерелевантных статей ($n=30$), а также статей с дублированием данных ($n=3$) было отобрано 32 исследования. После оценки полнотекстовых документов исключено еще 25 работ: 23 — в связи с несоответствием критериям включения, исследование К. Spanos и соавт. — в связи с дублированием материалов [6], а также работа А. Katsarguris и соавт. — в связи с невозможностью выделения раз-

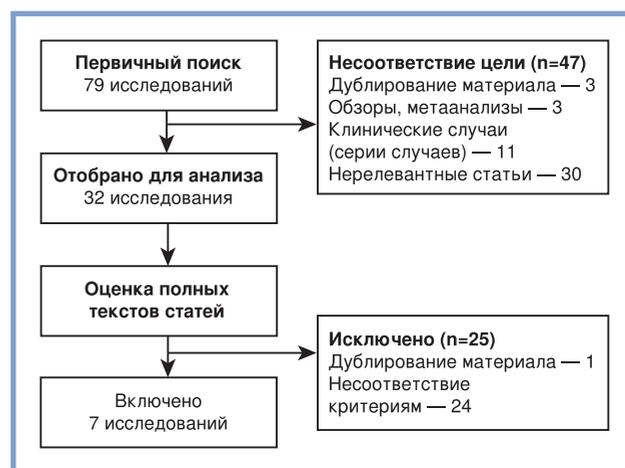


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований.

Fig. 1. Study flowchart.

Таблица 1. Оценка методологического качества исследований

Table 1. Methodological quality of studies

Автор, год	A. Mirza, 2020 [8]	T. Kölbl, 2021 [9]	E. Gallitto, 2022 [10]	H. Ulsaker, 2022 [11]	A. Eleshra, 2022 [12]	M. Khoury, 2023 [13]	P. Nana, 2023 [14]
NOS							
Выборка	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	●	● ● ●
Сравнение	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	●	● ●
Исходы	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ●	● ● ●
Оценка	7	7	7	6	7	4	8
ROB-INS-I							
D1	●	●	●	●	●	●	●
D2	●	●	●	●	●	●	●
D3	●	●	●	●	●	●	●
D4	●	●	●	●	●	●	●
D5	●	●	●	●	●	●	●
D6	●	●	●	●	●	●	●
D7	●	●	●	●	●	●	●
Итого	●	●	●	●	●	●	●

Примечание. NOS — Newcastle Ottawa scale (англ. шкала Ньюкасл–Оттава, для оценки методологического качества исследований); ROBINS-I — шкала для оценки методологического качества исследований. D1 — скрытые переменные; D2 — классификация вмешательств; D3 — выбор участников; D4 — отклонение от вмешательства; D5 — пропуск данных; D6 — измерение результатов; D7 — представление результатов. Желтый цвет — средний риск; зеленый цвет — низкий риск; красный цвет — серьезный риск.

Таблица 2. Характеристика исследований

Table 2. Characteristics of studies

Автор, год	A. Mirza, 2020 [8]	T. Kölbl, 2021 [9]	E. Gallitto, 2022 [10]	H. Ulsaker, 2022 [11]	A. Eleshra, 2022 [12]	M. Khoury, 2023 [13]	P. Nana, 2023 [14]
Дизайн	Одноцентровое, проспективное	Двухцентровое, ретроспективное	Многоцентровое, ретроспективное	Двухцентровое, ретроспективное	Одноцентровое, ретроспективное	Многоцентровое, ретроспективное	Двухцентровое, проспективное
Характер	Сравнительное	Наблюдательное	Сравнительное	Сравнительное	Сравнительное	Наблюдательное	Сравнительное
Локализация	ТААА	АБА, ТААА	ТААА	ТААА	ТААА	ТААА	АБА, ТААА
Эндографт	t-Branch, t-Branch (LP PGC)	t-Branch	t-Branch	t-Branch, модифицированные эндографты	t-Branch	t-Branch	t-Branch
Срочность	Планово, срочно, экстренно	Планово, срочно, экстренно	Планово, экстренно	Планово, срочно, экстренно	Планово, срочно, экстренно	Планово, срочно, экстренно	Срочно, экстренно
Пациентов всего, n	54	542	65	45	100	204	225
Пациентов с t-Branch, n	24	542	65	28	100	204	225
Включение, годы	2014–2017	2014–2019	2010–2020	2014–2018	2012–2019	2005–2020	2014–2022

Примечание. ТААА — торакоабдоминальная аневризма аорты; АБА — аневризма брюшной аорты; t-Branch (LP PGC) — t-Branch low profile device with preloaded guidewire system (англ. низкопрофильное устройство с предварительно загруженной системой направляющих проводников).

дельных результатов групп пациентов с многобраншевым стент-графтом и группы фенестрированных эндографтов [7]. Таким образом, в систематический обзор вошли 7 из 79 статей. Результаты систематического поиска и отбора исследований представлены на **рис. 1**.

Среди 7 отобранных работ 2 были одноцентровыми исследованиями, 3 — двухцентровыми, остальные — многоцентровыми (3 учреждения и более). Два исследования

проспективные, 5 — ретроспективные. Пять работ были нерандомизированными сравнительными исследованиями, 2 — наблюдательными. Во всех работах изучались результаты ЭЛТА многобраншевым стент-графтом или осуществлялось сравнение с группой, в которой выполнялось ЭЛТА торакоабдоминальной аневризмы аорты (ТААА) или ТААА и аневризмы брюшной аорты (АБА) многобраншевым стент-графтом. Число пациентов с многобранше-

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов в исследованиях

Table 3. Clinical and demographic characteristics of patients

Автор, год	A. Mirza, 2020 [8]	T. Kölbel, 2021 [9]	E. Gallitto, 2022 [10]	H. Ulsaker, 2022 [11]	A. Eleshra, 2022 [12]	M. Khoury, 2023 [13]	P. Nana, 2023 [14]
Мужской пол, <i>n</i> (%)	16 (67)	388 (72)	46 (77)	17 (61)	49 (54)	Н/д	143 (63,5)
ИБС, <i>n</i> (%)	12 (50)	287 (53)	21 (32)	7 (25)	30 (30)	Н/д	106 (47,1)
АГ, <i>n</i> (%)	24 (100)	Н/д	65 (100)	20 (71,4)	20 (20)	Н/д	197 (87,6)
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	12 (50)	109 (19)	27 (42)	7 (25)	22 (22)	Н/д	43 (19,1)
ХБП >2-го класса, <i>n</i> (%)	11 (46)	199 (37)	34 (52)	Н/д	24 (24)	Н/д	81 (36)
ASA 3–5-й класс, <i>n</i> (%)	Н/д	434 (80)	44 (67)	28 (100)	83 (83)	Н/д	н/д
Симптомы, <i>n</i> (%)	Н/д	157 (28,9)	8 (12)	5 (17,8)	9 (9)	8 (4)	165 (73,3)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ASA — American Society of Anesthesiologists (шкала физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов); Н/д — нет данных.

Таблица 4. Анатомические параметры аорты пациентов в исследованиях

Table 4. Anatomical parameters of aorta

Автор, год	A. Mirza, 2020 [8]	T. Kölbel, 2021 [9]	E. Gallitto, 2022 [10]	H. Ulsaker, 2022 [11]	A. Eleshra, 2022 [12]	M. Khoury, 2023 [13]	P. Nana, 2023 [14]		
Аневризма аорты	Тип по Crawford, <i>n</i> (%)	I	49 (91)	31 (5,72)	54 (83)	3 (11)	12 (12)	Н/д	12 (5,3)
		II		73 (13,47)		8 (29)	20 (20)	65 (32)	38 (16,9)
		III		118 (21,77)		8 (29)	10 (10)	Н/д	50 (22,2)
		IV	5 (9)	233 (42,99)	11 (17)	9 (32)	24 (24)	63 (31)	85 (37,8)
		V		32 (5,9)	Н/д	0 (0)	11 (11)	Н/д	11 (4,9)
	Диаметр, SE (\pm SD)	Н/д	75 \pm 25	76 \pm 20	65 (61,72)	Н/д	Н/д	Н/д	109
	Разрыв, <i>n</i> (%)	Н/д	46 (8,4)	27 (42)	Н/д	Н/д	24 (12)	Н/д	60 (26,7)
	Расслоение аорты, <i>n</i> (%)	Н/д	5 (0,92)	0 (0)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д

Примечание. Crawford — классификация аневризм Crawford; SE (\pm SD) — среднее (\pm стандартное отклонение, если в исследовании есть данные); Н/д — данных.

вым стент-графтом в различных исследованиях варьировало от 24 до 542 (всего 1188 человек). Период публикации работ 2020–2023 гг. Включение пациентов в статьи выполнялось в сроки с 2005 по 2022 г. Высокие баллы (7 и более) по шкале NOS были зафиксированы в 5 из 7 исследований и в 4 из 7 — по шкале ROBINSON-I. В большинстве работ были выявлены потенциальные ошибки отбора (плохая репрезентативность случаев и сопоставимость контрольной группы) и неполноценно задокументированные показатели исходов.

Характеристика методологического качества исследований представлена в **табл. 1**. Общая характеристика исследований — в **табл. 2**. Клинико-демографические параметры — в **табл. 3**. Анатомические параметры аорты — в **табл. 4**. Предоперационные и госпитальные данные о пациентах в исследованиях — в **табл. 5**. Конечные события — в **табл. 6**.

Результаты метаанализа. Частота достижения технического успеха при имплантации многобраншевого стент-графта, по обобщенным данным 7 исследований с участием 1188 пациентов, составила 95,7% (95% ДИ 93,9–97,5) [8–14], данные представлены на **рис. 2**. Частота осложнений, связанных с доступом при вмешательстве, изучалась в 2 исследованиях. Осложнения наблюдались у 122 (15,9%) из 767 включенных в метаанализ пациентов (95% ДИ 13,3–18,5) [9, 14]. Изучаемые данные представлены на **рис. 3**. По обобщенным данным 5 исследований с участием 960 пациентов, эндолик 1-го типа наблюдался у 28 (2,6%) пациентов (95% ДИ 1,2–3,9) [9–12,

14]. Эндолик 3-го типа фиксировался в 5 работах — у 46 (4%) из 1136 пациентов (95% ДИ 2,4–5,7) [9, 10, 12–14]. Результаты метаанализа оценки частоты эндоликов продемонстрированы на **рис. 4** и **5**. Ишемия спинного мозга после эндопротезирования многобраншевым стент-графтом отмечалась у 13,7% (95% ДИ 10,7–16,8) пациентов, по данным 6 исследовательских работ с участием 984 больных [8–12, 14]. По обобщенным данным 6 исследований с наблюдением за 984 пациентами, параплегия наблюдалась у 52 (5,2%) пациентов (95% ДИ 3,8–6,5) [8–12, 14]. Результаты метаанализа оценки частоты ишемических событий и нижней параплегии продемонстрированы на **рис. 6** и **7** соответственно. Частота почечной заместительной терапии после вмешательства изучалась в 6 работах. Гемодиализ выполнялся у 72 (5,9%) из 1160 включенных в метаанализ пациентов (95% ДИ 4,6–7,3) [8–10, 12–14]. Изучаемые данные представлены на **рис. 8**. Повторные вмешательства выполнялись у 49 (15,7%) из 318 пациентов, включенных в 3 исследования (95% ДИ 8,5–22,9) [10, 11, 14]. Данные представлены на **рис. 9**. Частота летальных исходов после вмешательства изучалась в 7 исследованиях и по обобщенным данным наблюдалась у 137 (9,9%) из 1188 пациентов, включенных в метаанализ (95% ДИ 4,8–14,9) [10, 11, 14]. При этом фиксировалась высокая степень гетерогенности объединенной выборки — $I^2=88\%$, $p<0,001$. Результаты метаанализа оценки частоты летальных исходов после эндопротезирования многобраншевым стент-графтом продемонстрированы на **рис. 10**.

Таблица 5. Преоперационные и госпитальные данные о пациентах в исследованиях

Table 5. Preoperative and in-hospital data

Автор, год		A. Mirza, 2020 [8]	T. Kölbel, 2021 [9]	E. Gallitto, 2022 [10]	H. Ulsaker, 2022 [11]	A. Eleshra, 2022 [12]	M. Khoury, 2023 [13]	P. Nana, 2023 [14]
Вмешательства	Другие, <i>n</i> (%)	Н/д	178 (33)	31 (48)	23 (82)	47 (47)	Н/д	34 (15,1)
	Этапные, <i>n</i> (%)	8 (33)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
	ЭЛАГА, <i>n</i> (%)	Н/д	Н/д	57 (88)	4 (14,3)	20 (20)	Н/д	Н/д
	ЭЛАБА, <i>n</i> (%)	3 (13)	449 (83)	43 (66)	0 (0)	13 (13)	Н/д	Н/д
КПШ слева, <i>n</i> (%)		Н/д	17 (3,1)	Н/д	Н/д	15 (15)	Н/д	8 (3,5)
Дренаж СМ, <i>n</i> (%)		22 (92)	72 (13,3)	56 (86)	Н/д	62 (62)	Н/д	50 (22,2)
Время операции, мин [SE±SD/Me (IQR)]		273±66	242 ±127	471±140	357(303—493)	Н/д	Н/д	Н/д
Объем контраста, мл (SE±SD)		197±75	226±71	201±89	Н/д	138±40	Н/д	228±27
Дней в ОРИИТ, [Ме (IQR)]		Н/д	Н/д	6 (4—8)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Дней в стационаре, [SE±SD/Me (IQR)]		Н/д	12±10	Н/д	10 (7—19)	Н/д	Н/д	Н/д

Примечание. ЭЛАГА — эндоваскулярное лечение аневризмы грудной аорты; ЭЛАБА — эндоваскулярное лечение аневризмы брюшной аорты; КПШ — каротидно-подключичное шунтирование; СМ — спинной мозг; ОРИИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; SE±SD — среднее±стандартное отклонение, если в исследовании есть данные; Н/д — данных.

Таблица 6. Исходы в ближайшем периоде наблюдения (30 дней)

Table 6. Outcomes in immediate follow-up period (30 days)

Автор, год		A. Mirza, 2020 [8]	T. Kölbel, 2021 [9]	E. Gallitto, 2022 [10]	H. Ulsaker, 2022 [11]	A. Eleshra, 2022 [12]	M. Khoury, 2023 [13]	P. Nana, 2023 [14]
Технический успех, <i>n</i> (%)		24 (100)	526 (97)	56 (86)	25 (89)	97 (97)	196 (96)	211 (93,7)
Осложнения доступа, <i>n</i> (%)		Н/д	84 (15,5)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	38 (16,9)
Эндолик, <i>n</i> (%)	1-й тип	Н/д	15 (2,7)	2 (3,1)	1 (3,6)	7 (7)	Н/д	3 (1,3)
	3-й тип	Н/д	15 (2,7)	2 (3,1)	н/д	8 (8)	13 (6,4)	8 (3,6)
Ишемия СМ, <i>n</i> (%)		4 (17)	57 (10,5)	11 (17)	5 (18)	18 (18)	Н/д	33 (14,7)
Парапарез, <i>n</i> (%)		1 (4)	Н/д	Н/д	3 (10,5)	13 (13)	Н/д	22 (9,8)
Параплегия, <i>n</i> (%)		3 (13)	28 (5,2)	3 (5)	2 (7)	5 (5)	Н/д	11 (4,8)
Повторные вмешательства, <i>n</i> (%)		Н/д	Н/д	16 (25)	3 (11)	Н/д	Н/д	18 (10,8)
Выполнение диализа, <i>n</i> (%)		1 (4)	40 (7,4)	5 (7,7)	Н/д	6 (6)	10 (4,9)	10 (4,4)
Смертность, <i>n</i> (%)		0 (0)	67 (12,3)	9 (14)	2 (7)	15 (15)	6 (2,9)	38 (17,8)

Примечание. СМ — спинной мозг; Н/д — нет данных.

Обсуждение

Обобщенный показатель технического успеха составил 95,7% (95% ДИ 93,9—97,5), находясь в значениях от 86 до 100%. Высокие значения (97% и более) были зарегистрированы в работах A. Mirza и соавт., T. Kölbel и соавт. и A. Eleshra и соавт.; показатель ниже 90% — в исследованиях E. Gallitto и соавт. и H. Ulsaker и соавт. Технический успех <90% объясняется выполнением не только плановых, но и экстренных вмешательств у симптомных пациентов и при разрыве аневризмы (где время для подготовки и планирования оперативного лечения было минимальным). Поскольку по обобщенным данным исследований, опубликованных в период с 2013 по 2019 г., показатель технического успеха составлял 92,75% [15], за последнее 5-летие заметна положительная тенденция в достижении технического успеха при эндопротезировании ТААА многобраншевым стент-графтом. Вместе с тем технология демонстрирует сопоставимые результаты в сравнении с хирургически модифицированными эндографтами (где технический успех варьирует в диапазоне 94—97% [16—18]) и более высокие значения сравнительно с 88—95% показателями при CHIMPS

(в англ. литературе от chimney — дымоход, periscope — перископ, sandwich — сэндвич) [16, 17].

Количество эндографтов, имплантируемых в висцеральные артерии, часто различно. Каждый дополнительный эндографт увеличивает шансы эндолика 3-го типа. По данным нашего метаанализа, эндолик 3-го типа наблюдался у 4% пациентов (95% ДИ 2,4—5,7). В свою очередь риск эндолика 1-го типа возрастает, если в грудном отделе аорта дилатирована. В нашей работе обобщенный показатель наблюдаемой частоты эндолика 1-го типа при ЭЛТА многобраншевым стент-графтом составил 2,6% (95% ДИ 1,2—3,9). Представленные данные соотносятся с другими обновленными результатами, где совокупная частота эндоликов 1-го и 3-го типов после ЭЛТА наблюдается в 2,8—6% случаев [19, 20].

Ишемия спинного мозга (ИСМ) остается частым осложнением BEVAR (англ. branched endovascular aortic repair — браншированное эндоваскулярное лечение аорты), однако инвалидизирующие исходы встречаются реже [21]. По обобщенным данным нашего исследования, ИСМ после ЭЛТА многобраншевым стент-графтом отмечалась у 13,7% пациентов (95% ДИ 10,7—16,8), в то время

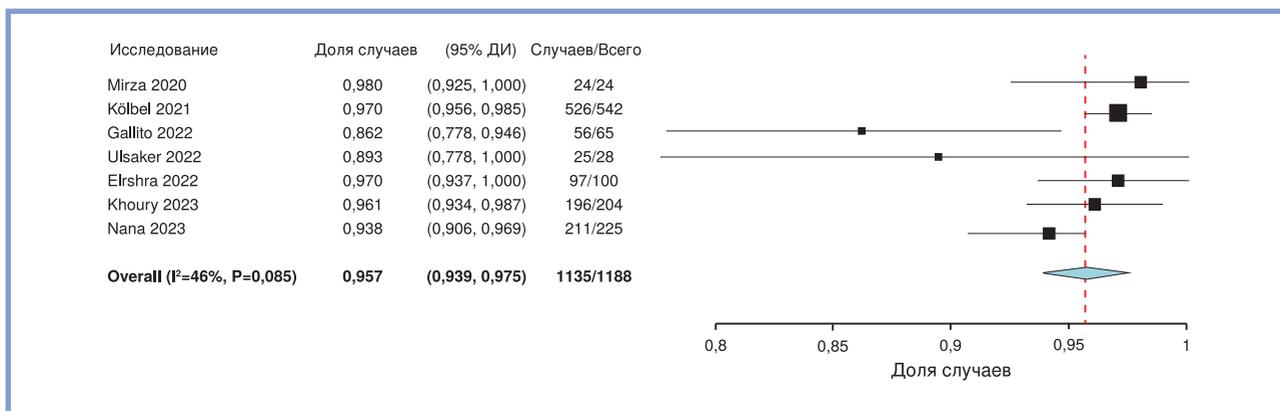


Рис. 2. Метаанализ технического успеха.

Fig. 2. Meta-analysis of technical success rate.

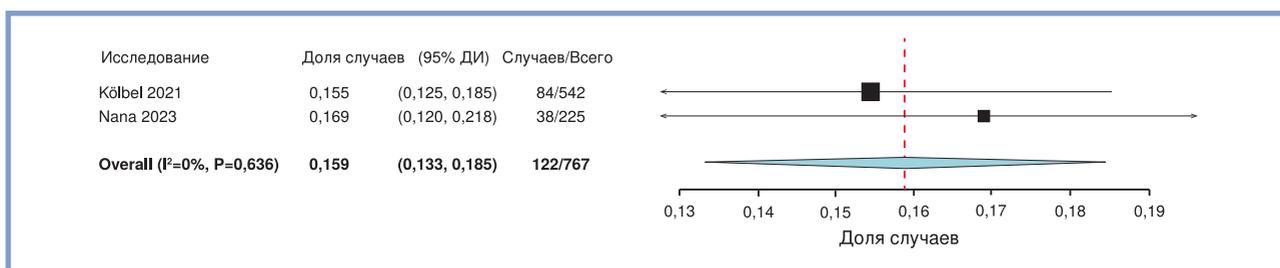


Рис. 3. Метаанализ осложнений доступа.

Fig. 3. Meta-analysis of access-related complications.

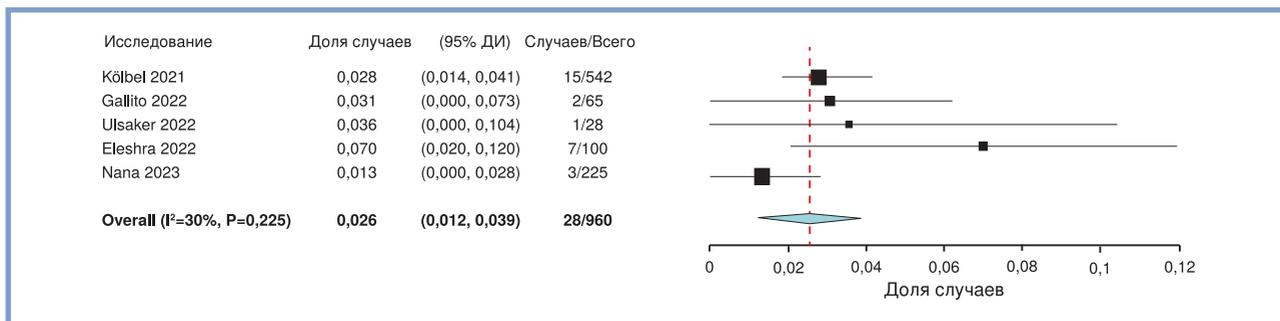


Рис. 4. Метаанализ эндоликов 1-го типа.

Fig. 4. Meta-analysis of type 1 endoleaks.

как для объективной оценки частоты осложнений ИСМ мы выполнили метаанализ частоты нижней параплегии, которая наблюдалась только у 5,2% пациентов (95% ДИ 3,8–6,5). Мы считаем результат метаанализа оценки нижней параплегии более объективным, так как обобщенный показатель ИСМ включает как параплегию с парпарезами различной выраженности (в том числе транзиторными), так и транзиторное повышение давления цереброспинальной жидкости (что само по себе не имеет клинического значения). В свою очередь описание парпарезов отмечалось только в 4 исследованиях, при этом было неполным, в связи с чем метаанализ по этому показателю выполнить не представлялось возможным. Кроме того, в большинстве исследований отсутствовала единая клас-

сификация оценки неврологического дефицита, не было четкого определения ишемии и описания сроков установки спинномозгового дренажа, в то время как сама установка может приводить к ятрогенным осложнениям, провоцирующим ИСМ [22].

Другое частое осложнение — снижение почечной функции. По данным литературы, нефропатия наблюдается в 19% случаев [26], что характеризует ее как распространенное осложнение. Объяснение таких значений может заключаться в том, что в разных исследованиях используются разные критерии для определения нефропатии. Мы не смогли подтвердить эту гипотезу, поскольку в большинстве работ диагностические критерии четко определены не были. Учитывая вышесказанное, для

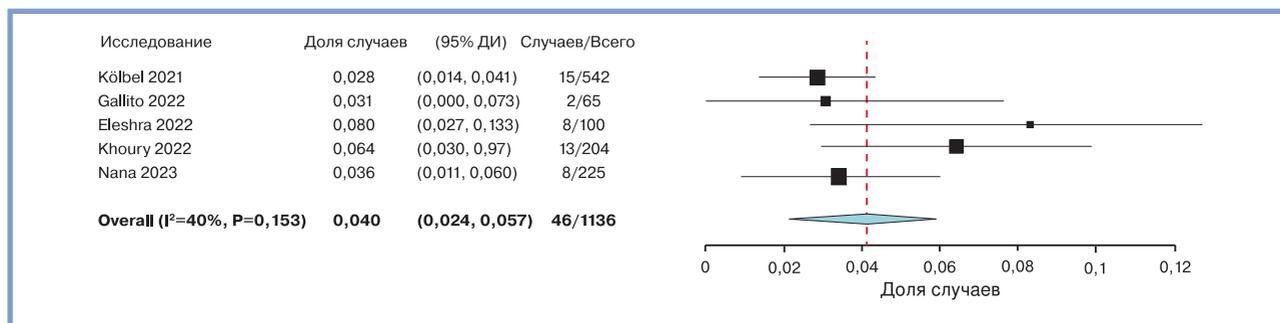


Рис. 5. Метаанализ эндоликеров 3-го типа.

Fig. 5. Meta-analysis of type 3 endoleaks.

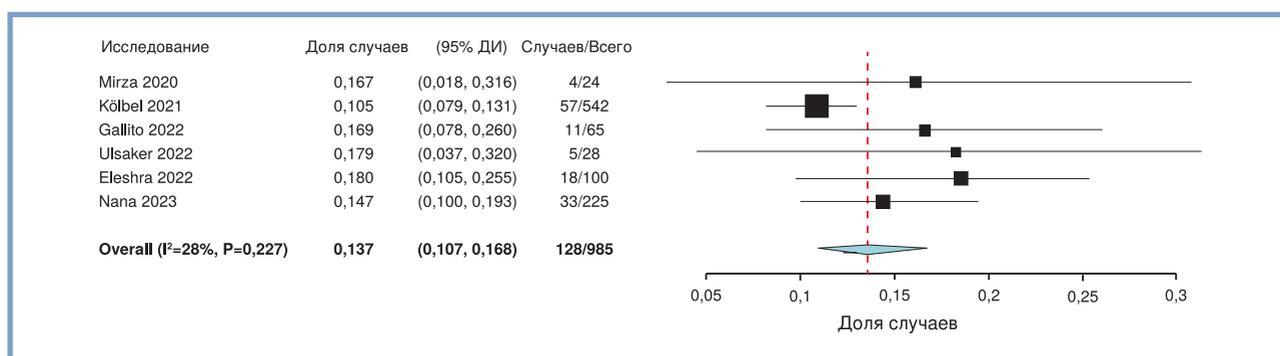


Рис. 6. Метаанализ ишемии спинного мозга.

Fig. 6. Meta-analysis of spinal cord ischemia.

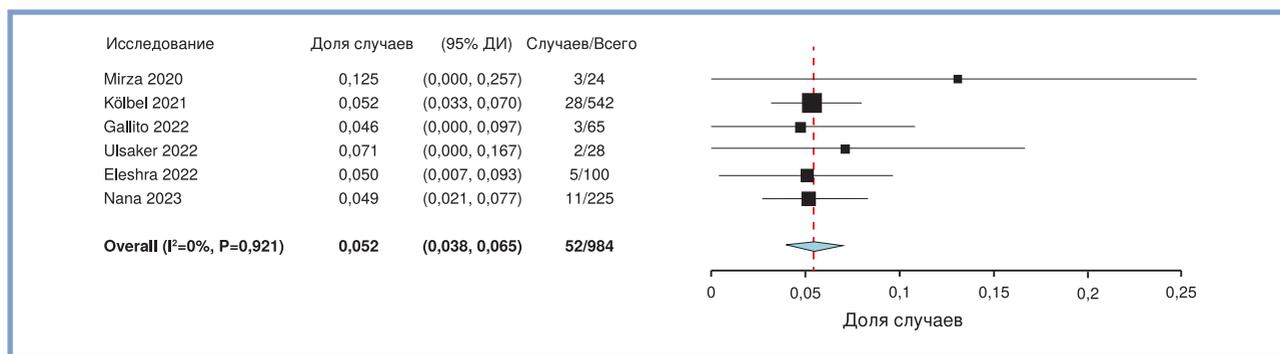


Рис. 7. Метаанализ параплегии нижних конечностей.

Fig. 7. Meta-analysis of lower paraplegia.

объективной оценки мы осуществили метаанализ частоты выполнения почечной заместительной терапии после ЭЛТА. Гемодиализ производился у 5,9% (95% ДИ 4,6–7,3) пациентов, что объясняется многофакторным характером нефропатии. Частота гемодиализа зависит от сложности вмешательств, которые часто требуют различных манипуляций на почечных артериях, а также значительного объема контрастного препарата, который в представленном систематическом обзоре варьировал от 138 ± 40 [12] до 228 ± 27 мл [13].

Исследования демонстрируют, что пункционный доступ при BEVAR безопасен и эффективен при благоприятной сосудистой анатомии, отсутствие которой приводит

к смене стратегии на открытое выделение артерий и росту осложнений [24]. Вместе с тем стратегии катетеризации бранш при BEVAR различаются в первую очередь выбором доступа. В литературе есть данные, что ретроградный бедренный пункционный доступ с применением управляемого гайд-катетера прост, эффективен и может служить альтернативой плечевого или подмышечного доступов [25]. Тем не менее доступ через верхнюю конечность в некоторых случаях является незаменимым. По другим данным, при доступе через верхние конечности наблюдается большее количество осложнений, по сравнению с открытым [26]. Еще одно исследование демонстрирует, что пункционный доступ к подмышечной артерии с применением интродью-

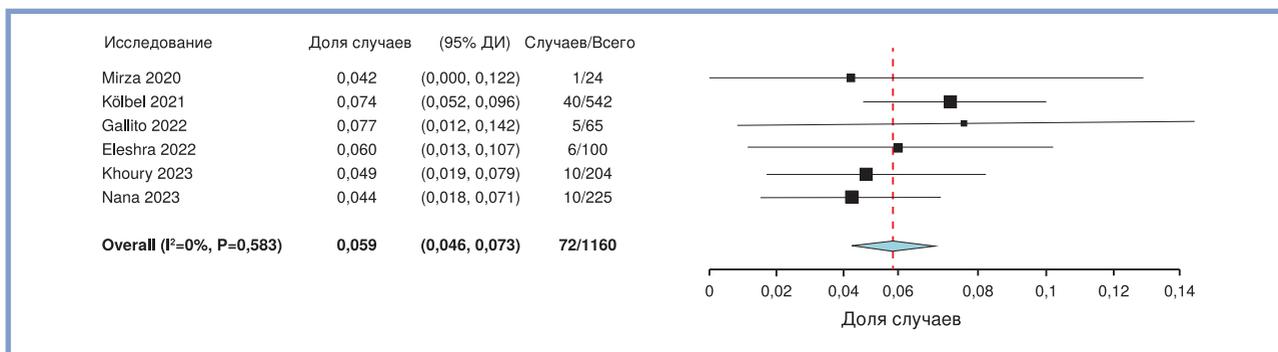


Рис. 8. Метаанализ почечной заместительной терапии.

Fig. 8. Meta-analysis of renal replacement therapy.

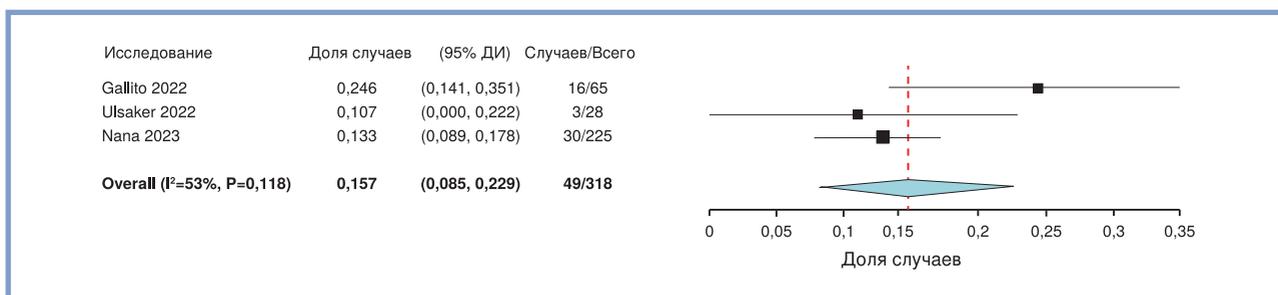


Рис. 9. Метаанализ повторных вмешательств.

Fig. 9. Meta-analysis of repeated interventions.

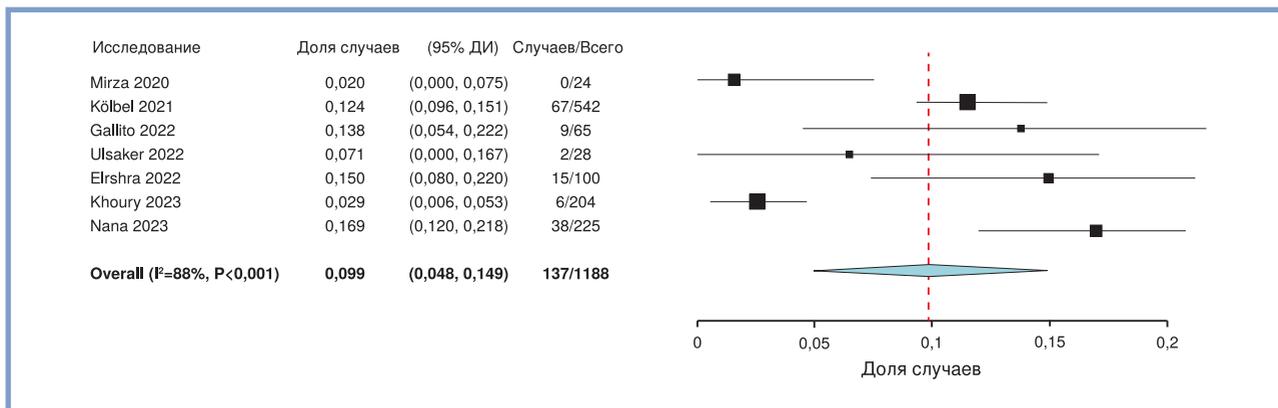


Рис. 10. Метаанализ летальных исходов.

Fig. 10. Meta-analysis of mortality.

сера диаметром 10—16 Fg в большинстве случаев технически осуществим, относительно безопасен и не требует конверсии [27]. По данным нашего метаанализа, обобщенная частота осложнений, связанных с любым типом доступа, оценивалась в 15,9% (95% ДИ 13,3—18,5), а наиболее распространенными были билатеральный бедренный и подмышечный доступы.

По результатам метаанализа, повторные вмешательства выполнялись у 15,7% (95% ДИ 8,5—22,9) из 318 пациентов, включенных в 3 исследования. Повторные операции были связаны в основном с проксимальным или дистальным удлинением по поводу эндолика 1-го типа,

дополнительной имплантацией эндографтов в висцеральные ветви ввиду эндоликов 3-го типа, вмешательствами по поводу тромбозов бранш и других не связанных с многобраншевым стент-графтом факторов. Высокая частота повторных вмешательств — «ахиллесова пята» эндоваскулярного подхода. В литературе описано, что открытое протезирование сопровождается меньшей частотой повторных вмешательств, составляющей 2,1% через 10 лет и 5,9% через 15 лет, согласно данным J. Coselli и соавт. [3]. Достаточных 10-летних данных эндоваскулярного лечения ТААА в настоящее время нет, не говоря о 15-летних результатах. Таким образом, отдаленные

результаты открытой хирургии хорошо изучены, что делает ее более прогнозируемым методом лечения в отдаленной перспективе. Однако сравнение открытого протезирования ТААА с эндоваскулярным не всегда может быть выполнено корректно ввиду вовлечения различного контингента больных в групповой метаанализ и сложности сопоставления пациентов (по экстренности, типу аневризмы (Crawford) и другим факторам), ввиду чего в текущем контексте выполнялся метаанализ средних значений. Несмотря на большую частоту повторных вмешательств по сравнению с открытой хирургией, их значительная часть выполняется эндоваскулярно и не влияет на отдаленную выживаемость [28].

По данным М. Dias-Neto и соавт., 30-дневная смертность составляет 6,5% и наблюдается чаще у пациентов, перенесших экстренное вмешательство по сравнению с плановым (17% против 4,5%, $p < 0,001$) [29]. Однако она может достигать 19% при разрыве аневризмы [30]. По нашим данным, летальность от всех причин в течение 30 дней после имплантации многобраншевого стент-графта наблюдалась у 9,9% (95% ДИ 4,8–14,9) пациентов. Такая летальность объясняется высокой частотой экстренных операций по поводу разрывов, частота которых варьирует от 8,4 до 42% случаев, зарегистрированных в систематическом обзоре. Обращает внимание очень высокий показатель гетерогенности исследований по конечному событию летальных исходов — $I^2=92,8\%$, $p < 0,001$.

Ограничения

По проблеме публикуется мало статей, большинство из которых имеет небольшое число пациентов. Нет рандомизированных исследований. При сравнении некоторых работ продемонстрирована высокая степень гетерогенности (I^2) объединенной выборки (согласно Кохрейновским критериям) ввиду различий в выборке участников, включенных в исследования (экстренные, срочные и плановые), и различного дизайна исследований.

Заключение

Эндоваскулярное протезирование многобраншевым стент-графтом демонстрирует высокий уровень технического успеха с приемлемой частотой осложнений и невысокой частотой летальных исходов в течение 30 дней после вмешательства. Многобраншевый стент-графт используется как в экстренных случаях, так и в плановом лечении (по большей части при высоком риске открытой хирургии). Таким образом, применение многобраншевого стент-графта представляется эффективным и безопасным методом лечения в ближайшем периоде наблюдения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Поляков Р.С., Пурецкий М.В., Марданян Г.В., Чарчян Э.Р., Крайников Д.А., Карамян Д.А., Власко Г.С., Абугов С.А. Применение модифицированного фенестрированного стент-графта при юкстаренальных аневризмах. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2022;10(4):16-21. Polyakov RS, Puretskiy MV, Mardanyan GV, Charchyan ER, Krainikov DA, Karamian DA, Vlasko GS, Abugov SA. The use of physician-modified stent graft during EVAR in patient with juxtarenal aneurysm. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(4):16-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-4-16-21>
2. Абугов С.А., Власко Г.С., Поляков Р.С., Пурецкий М.В., Марданян Г.В., Пиркова А.А., Карамян Д.А., Чаргазия Ш.Г., Курипа К.А. Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной аорты с применением фенестрированных эндографтов, изготовленных под заказ компанией-производителем. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):698-702. Abugov SA, Vlasko GS, Polyakov RS, Puretskiy MV, Mardanyan GV, Pirkova AA, Karamyan DA, Chargaziia ShG, Kur-ipa KA. Endovascular aneurysm repair using fenestrated endoprostheses made to order from the manufacturer: Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):698-702. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.10.202254>
3. Coselli JS, LeMaire SA, Preventza O, de la Cruz KI, Cooley DA, Price MD, Stolz AP, Green SY, Arredondo CN, Rosengart TK. Outcomes of 3309 thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;151(5):1323-1337. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.050>
4. Wong DR, Parenti JL, Green SY, Chowdhary V, Liao JM, Zarda S, Huh J, LeMaire SA, Coselli JS. Open repair of thoracoabdominal aortic aneurysm in the modern surgical era: contemporary outcomes in 509 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(4):569-581. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.041>
5. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986;7(3):177-188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
6. Spanos K, Jakimowicz T, Nana P, Behrendt CA, Panuccio G, Kouvelos G, Jama K, Eleshra A, Rohlffs F, Kölbel T. Outcomes of Directional Branches of the T-Branch Off-the-Shelf Multi-Branched Stent-Graft. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(21):6513. <https://doi.org/10.3390/jcm11216513>
7. Katsargyris A, de Marino PM, Botos B, Nagel S, Ibraheem A, Verhoeven ELG. Single Center Experience with Endovascular Repair of Acute Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2021;44(6):885-891. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02798-1>
8. Mirza AK, Tenorio ER, Kärkkäinen JM, Pather K, Kratzberg J, Mendes BC, DeMartino RR, Oderich GS. Outcomes of a novel upper extremity preloaded delivery system for fenestrated-branched endovascular repair of thoracoabdominal aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 2020;72(2):470-479. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.09.058>
9. Kölbel T, Spanos K, Jama K, Behrendt CA, Panuccio G, Eleshra A, Rohlffs F, Jakimowicz T. Early outcomes of the t-Branch off-the-shelf multi-branched stent graft in 542 patients for elective and urgent aortic pathologies: A retrospective observational study. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;74(6):1817-1824. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.05.041>
10. Gallitto E, Faggioli G, Spath P, Pini R, Mascoli C, Loggiacco A, Gargiulo M. Urgent endovascular repair of thoracoabdominal aneurysms using an off-the-shelf multibranch endograft. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2022;61(5):1087-1096. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab553>
11. Ulsaker H, Seternes A, Brekken R, Manstad-Hulaas F. Midterm Outcomes for Endovascular Repair of Thoraco-Abdominal Aortic Aneurysms. *EJVES Vascular Forum*. 2022;56:6-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2022.03.007>
12. Eleshra A, Hatm M, Spanos K, Panuccio G, Rohlffs F, Debus ES, Behrendt CA, Tsilimparis N, Kölbel T. Early outcomes of t-Branch off-the-shelf multibranch stent graft in urgent and emergent repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 2022;75(2):416-424.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.07.237>
13. Khoury MK, Lancaster E, Eagleton MJ, Gasper WJ. Update of T-branch use from the US Aortic Research Consortium. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2023;64(5):470-474. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.23.12737-6>
14. Nana P, Spanos K, Jakimowicz T, Torrealba JI, Jama K, Panuccio G, Rohlffs F, Kölbel T. Urgent and emergent repair of complex aortic aneu-

- rysms using an off-the-shelf branched device. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1277459. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1277459>
15. Konstantinou N, Antonopoulos CN, Jerkku T, Banafsche R, Kölbel T, Fiorucci B, Tsilimparis N. Systematic review and meta-analysis of published studies on endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms with the t-Branch off-the-shelf multibranch endograft. *Journal of Vascular Surgery*. 2020;72(2):716-725.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.01.049>
 16. Gallitto E, Gargiulo M, Freyrie A, Mascoli C, Massoni Bianchini C, Ancetti S, Faggioli G, Stella A. The endovascular treatment of juxta-renal abdominal aortic aneurysm using fenestrated endograft: early and mid-term results. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2019;60(2):237-244. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.16.09049-2>
 17. Chinsakchai K, Prapassaro T, Salisat Korn W, Hongku K, Moll FL, Ruangsetakit C, Wongwanit C, Puangpunngam N, Hahtapornsawan S, Sermsathanasawadi N, Mutirangura P. Outcomes of Open Repair, Fenestrated Stent Grafting, and Chimney Grafting in Juxtarenal Abdominal Aortic Aneurysm: Is It Time for a Randomized Trial? *Annals of Vascular Surgery*. 2019;56:114-123. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.08.097>
 18. Haulon S, Steinmetz E, Feugier P, Magnan PE, Maurel B, Fabre D, Geng B, Doyle M, Twesigye I, Sobocinski J. Two-Year Results on Real-World Fenestrated or Branched Endovascular Repair for Complex Aortic Abdominal Aneurysm in France. *Journal of Endovascular Therapy*. 2023;15266028231208653. <https://doi.org/10.1177/15266028231208653>
 19. Higashiura W. Endovascular Treatment for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm and Complex Abdominal Aortic Aneurysm Using Fenestrated and Branched Grafts. *Interventional Radiology*. 2020;5(3):103-113. <https://doi.org/10.22575/interventionalradiology.2020-0015>
 20. Chen Y, Liu Z, Wang S, D'Oria M, Zhang X, Bi J, Cui D, Dai X. Systematic Review and Meta-analysis of Short-term and Mid-term Outcomes After Use of t-Branch Off-the-shelf Multibranch Endograft for Elective and Urgent Treatment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *Journal of Endovascular Therapy*. 2023;15266028231220322. <https://doi.org/10.1177/15266028231220322>
 21. Spanos K, Kölbel T, Kubitz JC, Wipper S, Konstantinou N, Heidemann F, Rohlfß F, Debus SE, Tsilimparis N. Risk of spinal cord ischemia after fenestrated or branched endovascular repair of complex aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 2019;69(2):357-366. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.216>
 22. Kärkkäinen JM, Cirillo-Penn NC, Sen I, Tenorio ER, Mauermann WJ, Gilkey GD, Kaufmann TJ, Oderich GS. Cerebrospinal fluid drainage complications during first stage and completion fenestrated-branched endovascular aortic repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2020;71(4):1109-1118.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.210>
 23. Malgor RD, Marques de Marino P, Verhoeven E, Katsargyris A. A systematic review of outcomes of upper extremity access for fenestrated and branched endovascular aortic repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2020;71(5):1763-1770.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.09.028>
 24. Makaloski V, Tsilimparis N, Rohlfß F, Spanos K, Debus ES, Kölbel T. Use of a Steerable Sheath for Retrograde Access to Antegrade Branches in Branched Stent-Graft Repair of Complex Aortic Aneurysms. *Journal of Endovascular Therapy*. 2018;25(5):566-570. <https://doi.org/10.1177/1526602818794965>
 25. D'Oria M, Oderich GS, Tenorio ER, Kärkkäinen JM, Mendes BC, DeMartino RR. Safety and Efficacy of Totally Percutaneous Femoral Access for Fenestrated-Branched Endovascular Aortic Repair of Pararenal-Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2020;43(4):547-555. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02414-8>
 26. Bertoglio L, Grandi A, Melloni A, Kahlberg A, Melissano G, Chiesa R. Percutaneous AXillary Artery (PAXA) Access at the First Segment During Fenestrated and Branched Endovascular Aortic Procedures. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2020;59(6):929-938. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.01.027>
 27. Giles KA, Scali ST, Pearce BJ, Huber TS, Berceli SA, Arnaoutakis DJ, Back MR, Fatima J, Upchurch GR Jr, Beck AW. Impact of secondary interventions on mortality after fenestrated branched endovascular aortic aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2019;70(6):1737-1746.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.029>
 28. Dias-Neto M, Vacirca A, Huang Y, Baghbani-Oskouei A, Jakimowicz T, Mendes BC, Kolbel T, Sobocinski J, Bertoglio L, Mees B, Gargiulo M, Dias N, Schanzer A, Gasper W, Beck AW, Farber MA, Mani K, Timaran C, Schneider DB, Pedro LM, Tsilimparis N, Haulon S, Sweet MP, Ferreira E, Eagleton M, Yeung KK, Khashram M, Jama K, Panuccio G, Rohlfß F, Mesnard T, Chiesa R, Kahlberg A, Schurink GW, Lemmens C, Gallitto E, Faggioli G, Karelis A, Parodi E, Gomes V, Wanhainen A, Habib M, Colton JP, Pavarino F, Baig MS, Gouveia E Melo REC, Crawford S, Zettervall SL, Garcia R, Ribeiro T, Alves G, Gonçalves FB, Kappe KO, Mariko van Knippenberg SE, Tran BL, Gormley S, Oderich GS; International Multicenter Aortic Research Group. Outcomes of Elective and Non-elective Fenestrated-branched Endovascular Aortic Repair for Treatment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *Annals of Surgery*. 2023;278(4):568-577. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005986>
 29. Pyun AJ, Potter HA, Magee GA, Miguel FM, Fred AW, Kenneth RZ, Jacquelyn KP, Sukgu MH. Comparative early results of in situ fenestrated endovascular aortic repair and other emergent complex endovascular aortic repair techniques for ruptured suprarenal and thoracoabdominal aortic aneurysms at a regional aortic center. *Journal of Vascular Surgery*. 2022;76(4):875-883. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.04.036>

Поступила 07.03.2024

Received 07.03.2024

Принята к публикации 17.05.2024

Accepted 17.05.2024

Экзогенный агонист рецептора GalR2 уменьшает реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы

© А.С. ГОРБУНОВ¹, М.В. СИДОРОВА², М.Е. ПАЛЬКЕЕВА², А.С. МОЛОКОЕДОВ², О.И. ПИСАРЕНКО²

¹Национальный исследовательский институт кардиологии — ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

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

Резюме

Цель исследования. Изучить действие экзогенного фармакологического агониста рецептора галанина GalR2 пептида H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-βAla-His-OH (G) при реперфузии после тотальной ишемии на модели изолированного перфузируемого сердца крысы.

Материал и методы. Изолированное сердце крыс Вистар, перфузируемое раствором Кребса–Хензелейта (PKX) по методу Лангендорфа, подвергали тотальной нормотермической ишемии и реперфузии. В группе G сердце реперфузировали первые 10 мин PKX, содержащим пептид в концентрации 5 мкг/мл, дальнейшие 20 мин реперфузии проводили без пептида. В контроле реперфузию проводили PKX. Оценивали восстановление показателей функции сердца и некротическое повреждение кардиомиоцитов.

Результаты. Под действием G восстановление давления, развиваемого левым желудочком, частоты сокращений сердца, максимальной скорости сокращения и расслабления левого желудочка (+dP/dt и –dP/dt соответственно) при реперфузии было более эффективным, чем в контроле ($p < 0,05–0,01$). При реперфузии с G конечно-диастолическое давление снижалось в достоверно большей степени, чем в контроле. Суммарный выход в перфузат креатинфосфокиназы в группе G за время реперфузии был достоверно меньше, чем в контроле.

Заключение. Результаты указывают на возможность прямого действия G на миокард. Обнаруженное уменьшение реперфузионного повреждения сердца связано с запуском киназных каскадов в результате активации рецептора GalR2 агонистом G.

Ключевые слова: изолированное перфузируемое сердце крысы, ишемия, реперфузия, агонист рецепторов GalR2, внутриклеточная сигнализация.

Информация об авторах:

Горбунов А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

Сидорова М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2540-6325>

Палькеева М.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-4893-4219>

Молокоедов А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8534-4405>

Писаренко О.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1894-5761>

Автор, ответственный за переписку: Писаренко О.И. — e-mail: olpi@live.ru

Как цитировать:

Горбунов А.С., Сидорова М.В., Палькеева М.Е., Молокоедов А.С., Писаренко О.И. Экзогенный агонист рецептора GalR2 уменьшает реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):37–42. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903137>

Exogenous GalR2 receptor agonist reduces reperfusion injury in isolated rat heart

© A.S. GORBUNOV¹, M.V. SIDOROVA², M.E. PALKEEVA², A.S. MOLOKOEDOV², O.I. PISARENKO²

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

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

Abstract

Objective. To study the effect of exogenous GalR2 receptor agonist (peptide H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-βAla-His-OH) (G) on reperfusion injury after total ischemia in isolated rat heart model.

Material and methods. Isolated hearts of Wistar rats perfused with Krebs–Henseleit solution (KHS) according to the Langendorff method were subjected to total normothermic ischemia and reperfusion. In the group G, rat heart was reperfused by KHS containing peptide 5 μg/ml within 10 min. No peptide was infused for further 20min reperfusion. Reperfusion by KHS was carried out in the control group. We estimated recovery of cardiac function and necrotic damage to cardiomyocytes.

Results. Recovery of left ventricle pressure, heart rate, maximum rate of left ventricular contraction and relaxation (+dP/dt and –dP/dt, respectively) was more effective under the influence of G compared to the control group ($p < 0.05–0.01$). End-diastolic pressure significantly decreased in the same group. Total release of creatine phosphokinase into perfusate was significantly less in the group G compared to the control group.

Conclusion. These results indicate possible direct effect of G on myocardium. Lower cardiac reperfusion injury is associated with kinase cascades following activation of GalR2 receptor by G agonist.

Keywords: isolated perfused rat heart, ischemia, reperfusion, GalR2 receptor agonist, intracellular signaling.

Information about the authors:

Gorbunov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

Sidorova M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2540-6325>

Palkeeva M.E. — <https://orcid.org/0000-0003-4893-4219>

Molokoedov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8534-4405>

Pisarenko O.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1894-5761>

Corresponding author: Pisarenko O.I. — e-mail: olpi@live.ru

To cite this article:

Gorbunov AS, Sidorova MV, Palkeeva ME, Molokoedov AS, Pisarenko OI. Exogenous GalR2 receptor agonist reduces reperfusion injury in isolated rat heart. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):37–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903137>

Введение

Одной из фундаментальных проблем молекулярно-клеточной кардиологии является разработка подходов к защите сердца от ишемического реперфузионного повреждения (ИРП). Следствием ИРП становится острый инфаркт миокарда (ОИМ), который занимает ведущую роль в сердечно-сосудистых заболеваниях и считается одной из основных причин смертности населения. В последние годы внимание исследователей привлекает галанинергическая система, которая представляется перспективной мишенью для фармакологического воздействия при функциональных и метаболических нарушениях организма [1]. Нейропептид галанин, состоящий из 29 аминокислотных остатков (а.о.) у большинства видов животных и 30 а.о. у человека, широко распространен в центральной и периферической нервной системе, а также в других тканях и органах. Этот пептид участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой системы. Введение экзогенного пептида в ростральный вентролатеральный мозговой слой оказывает гипотензивный эффект, снижая симпатический вазомоторный тонус, и вызывает тахикардию у крыс [2]. Выделяющийся из сердечных симпатических нейронов сердца галанин ингибирует холинергическую нейротрансмиссию и стимулирует регенерацию аксонов в сердце при ишемии [3]. В периферических органах, включая сердце, галанин действует не только через нейрональные механизмы, но и активируя трансмембранные G-белок связанные рецепторы GalR1, GalR2 и GalR3 [4]. Анализ уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) рецепторов галанина показал, что GalR2 является преобладающим подтипом в культивируемых миоцитах и сердце, что указывает на его ключевую роль в действии галанина и его фрагментов на миокард [5]. Ранее мы продемонстрировали, что экзогенные N-концевые фрагменты галанина (2–11) и (2–15), обладающие высоким сродством к рецептору GalR2, оказывают защитное действие на кардиомиоциты при ИРП. Оно связано со снижением образования активных форм кислорода (АФК) в митохондриях и запуском сигнальных каскадов, приводящих к уменьшению гибели клеток от апоптоза и некроза и улучшению энергетического состояния реперфузированного сердца [6, 7].

Для улучшения физико-химических свойств N-концевых фрагментов галанина (протолитическая стабильность и растворимость) были синтезированы их модифицированные аналоги, в структуре которых сохранялись фар-

макофорные а.о., ответственные за связывание с рецептором GalR2. Изучение этих пептидов на модели региональной ишемии и реперфузии сердца у крыс обнаружило их способность ограничивать размеры ОИМ и уменьшать повреждение мембран кардиомиоцитов [8]. Наибольшей биологической активностью обладал химерный агонист G, представляющий последовательность галанина (2–13), дополненную природным дипептидом карнозин (β Ala-His), H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro- β Ala-His-OH. У крыс с доксорубин-индуцируемой кардиомиопатией этот пептид уменьшал систолическую дисфункцию сердца, увеличивая фракцию выброса и фракцию укорочения [9]. Эти функциональные эффекты сопровождались улучшением интегрированности клеточных мембран и энергетики кардиомиоцитов, а также снижением образования АФК, продуктов перекисного окисления мембран и увеличением активности антиоксидантных ферментов в миокарде [10]. Настоящая работа является продолжением изучения биологической активности синтетического агониста рецепторов галанина G при ИРП сердца. Несмотря на хорошо документированное действие пептида G на моделях *in vivo*, его прямое влияние на сердце, подвергнутое ишемии и реперфузии, остается неизученным. Для исключения нейрогуморальных эффектов G в данной работе использовали изолированное перфузируемое сердце крысы. Критериями защиты сердца служили восстановление показателей функции при реперфузии и уменьшение некротического повреждения кардиомиоцитов.

Материал и методы

Дизайн и синтез пептида G. Пептид G представляет собой химерную молекулу, в которой C-концевая часть фрагмента галанина (2–13), содержащего фармакофорные а.о. Trp², Asn⁵, Gly⁸ и Tyr⁹ [11], необходимые для связывания с клеточными рецепторами GalR2, дополнена последовательностью дипептида карнозина — β Ala-His-OH. Карнозин хорошо растворим в водных средах и известен как антиоксидант прямого действия, он содержит β -аминокислоту, наличие которой в пептидах увеличивает их протеолитическую стабильность [12].

В работе использованы производные L-аминокислот и реагенты («Novabiochem» и «Fluka», Швейцария). Твердофаз-

Характеристики пептида G

Characteristics of peptide G

Последовательность	Мол. масса, г/моль	Растворимость в воде, мг/мл	MALDI-TOF, m/z	Чистота, % по ВЭЖХ
H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-βAla-His-OH (G)	1499,7	>20	1499,76 [M+H] ⁺ , 1521,73 [M+Na] ⁺ 1537,72 [M+K] ⁺	98,2

ный синтез пептида G проводили на синтезаторе Tribute UV («Protein Technology, Inc.», США) с использованием Fmoc-методологии [13] и очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на обращенной фазе на хроматографе WellChrom («Knauer», Германия), оснащенный колонкой Eurosphere 100—10 C18 (20×250 мм). Аналитическую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на приборе Smartline («Knauer», Германия). Условия ВЭЖХ: колонка Kromasil 100—5 C18 («AkzoNobel», Швеция) (4,6×250 мм), буфер А — 0,05 М КН₂Р₄, рН 3,0, буфер Б — 70% ацетонитрил в буфере А, элюция со скоростью 1 мл/мин градиентом концентрации буфера Б в буфере А от 20 до 80% за 30 мин, детекция при 220 нм. Структура пептида подтверждена с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии (спектрометр WH-500 Bruker 500 МГц, Германия) и масс-спектрометрии (MALDI-TOF/TOF) на приборе UltrafleXtreme Bruker Daltonics GmbH (Германия). Характеристики пептида приведены в **таблице**.

Животные. Использовали самцов крыс Wistar (250—300 г). Животных содержали в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа к воде и корму.

Модель ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы. Животных наркотизировали этиловым эфиром. После извлечения сердца из грудной клетки его быстро перенесли в охлажденный до 4 °С раствор Кребса—Хензелайта до прекращения сокращений. Затем канюлировали восходящую дугу аорты и выполняли ретроградную перфузию сердца раствором Кребса—Хензелайта по методу Лангендорфа. Для приготовления оксигенированного перфузионного раствора (37 °С, рН 7,4), содержащего (в мМ): NaCl — 120; KCl — 4,8; CaCl₂ — 2,0; MgSO₄ — 1,2; КН₂Р₄ — 1,2; NaHCO₃ — 20,0; глюкоза — 10,0, применяли реактивы компании «MP Biomedicals» (Ирвин, США). Перфузию осуществляли при давлении 52 мм рт.ст. Для регистрации параметров сократимости сердца в полость левого желудочка (ЛЖ) вводили катетер с латексным баллончиком, заполненным дистиллированной водой, объем которой был достаточным для создания конечного диастолического давления (КДД) на уровне 10—15 мм рт.ст. Сократительную функцию сердца измеряли в изоволюмическом режиме с помощью датчика давления SS13L («Biorac System Inc.», Goleta, США), соединенного с латексным баллончиком, введенным в полость ЛЖ. Запись изменения давления в ЛЖ осуществляли с помощью аппарата для электрофизиологических исследований MP35 («Biorac System Inc.», Goleta, США). Количественную обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения INSTBSL-W («Biorac System Inc.», Goleta, США). В ходе опыта регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС в 1 мин) и давление, развиваемое ЛЖ (ДРЛЖ, мм рт.ст.). Последнее вычисляли как разницу между систолическим и диастолическим давлением. В эксперименте измеряли также КДД. Кроме того, определяли максимальную скорость увеличения давления в ЛЖ (+dP/dt, мм рт.ст./с) и максимальную скорость снижения давления в ЛЖ (−dP/dt, мм рт.ст./с).

В группе контроля по окончании 20-минутной адаптации к условиям нормоксической перфузии (исходное состояние) сердце подвергали 45-минутной тотальной ишемии и 30-минутной реперфузии раствором Кребса—Хензелайта (37 °С). В группе G первые 10 мин реперфузии проводили раствором Кребса—Хензелайта, содержащим G в концентрации 5 мкг/мл, дальнейшие 20 мин реперфузии проводили раствором Кребса—Хензелайта без пептида. Использование такого протокола было обосновано пилотными опытами с G и ранее проведенными экспериментами с N-концевым фрагментом галанина (2—11) H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-NH₂ [14]. Количество животных в каждой группе было 12.

Степень некротического повреждения кардиомиоцитов.

Для оценки использовали уровень креатинфосфокиназы (КФК) в перфузате, оттекающем от сердца, за весь период реперфузии. Активность КФК определяли с помощью энзиматических наборов СК-NA («Analiticon Biotechnologies AG», Lichtenfels, Германия) и нормировали на 1 г влажной ткани сердца.

Статистика. Достоверность различия показателей между контрольной группой и группой G рассчитывали по тесту Манна—Уитни. Уровень значимости был принят равным 0,05. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.1 («StatSoft Inc.», США).

Результаты

По окончании предварительной 20-минутной перфузии (исходное состояние) значения параметров функции сердца в контроле и группе G достоверно не различались (**рис. 1, 2**). В контроле по 10-й минуте реперфузии ДРЛЖ было снижено на порядок по сравнению со значением в исходном состоянии. К окончанию реперфузии этот показатель увеличивался в 3 раза — до 29% от исходного состояния. Десятиминутная реперфузия с G улучшала восстановление ДРЛЖ. Начиная с 20-й минуты реперфузии ДРЛЖ было достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,01$), и составляло в среднем 35% от предыдущего значения. Во время реперфузии без G ЧСС была снижена в среднем до 37% от исходного уровня. Под действием G ЧСС восстанавливалась лучше, чем в контроле, и к 30-й минуте достигала 45% от исходной величины. Различия между контрольной группой и группой G были достоверны на протяжении всего периода реперфузии ($p < 0,05—0,01$). Исходя из этих данных, мы оценили интенсивность сократительной функции (ИСФ) для контрольной и опытной групп, которую выражали произведением ДРЛЖ×ЧСС. На протяжении всей реперфузии ИСФ в группе G была выше, чем в контроле. На 30-й минуте реперфузии этот параметр составлял 2723±46 и 2032±47 мм рт.ст./мин ($p < 0,01$) соответственно, что отвечало восстановлению ИСФ до 11,2 и 16,3% от значения в исходном состоянии ($p < 0,05$). При реперфузии с G отмечено также достоверное снижение КДД по сравнению с контролем, что предполагало меньшую жесткость миокарда ЛЖ.

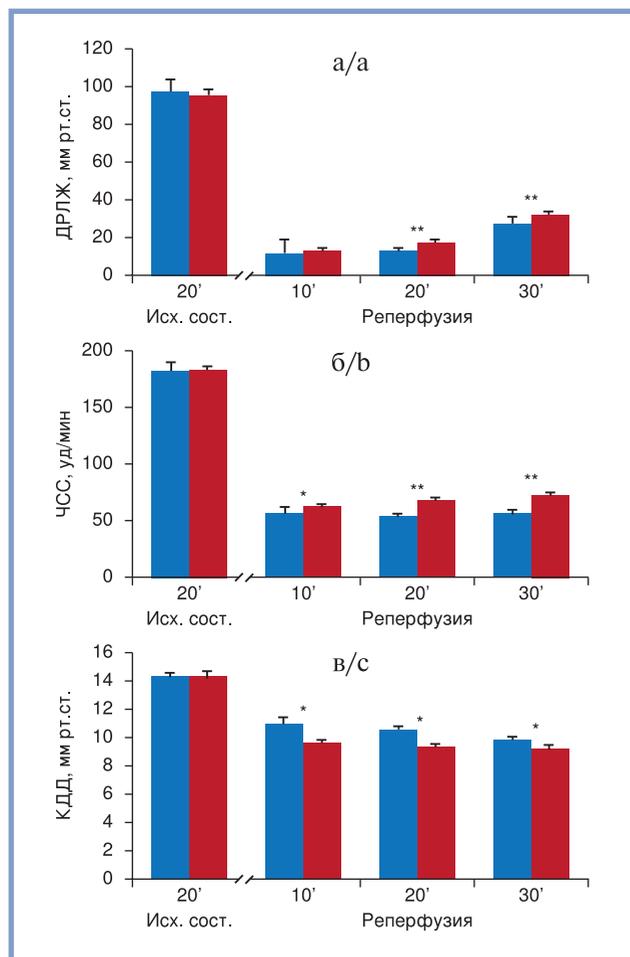


Рис. 1. Влияние пептида G на изменения показателей функции изолированного сердца крысы при реперфузии.

а — давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ); б — частота сокращений сердца (ЧСС); в — конечно-диастолическое давление (КДД). Синим показана контрольная группа, красным — группа пептида G. Данные представлены как $M \pm m$, $n=12$ в группе. Достоверно отличается от контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Fig. 1. Effect of peptide G on functional parameters of isolated rat heart during reperfusion.

а — left ventricle pressure; б — heart rate; в — end-diastolic pressure. The control group is shown in blue, the peptide G group is shown in red. Data are presented as $M \pm m$, $n=12$ per group. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ compared to the control group

В результате ИРП максимальная скорость сокращения ЛЖ (+dP/dt) была значительно снижена. Несмотря на постепенное увеличение этого показателя при реперфузии, к окончанию реперфузии в контроле +dP/dt оставалась сниженной в 4,6 раза по сравнению с исходным состоянием. Реперфузия с G незначительно, но достоверно улучшала восстановление +dP/dt. К окончанию реперфузии +dP/dt составила 368 ± 13 и 390 ± 15 мм рт.ст./с в контрольной и пептидной группах соответственно ($p < 0,01$). Аналогичные изменения отмечены для максимальной скорости расслабления ЛЖ. При реперфузии с пептидом G происходило достоверное улучшение восстановления этого показателя по сравнению с контролем. К 30-й минуте реперфузии значения -dP/dt составили -251 ± 12 и -290 ± 14 мм рт.ст./с в контроле и группе G соответственно ($p < 0,01$). Из сопоставления данных, приведенных на рис. 1 и 2, видно, что восстановление всех показателей функции сердца было более эффективным при

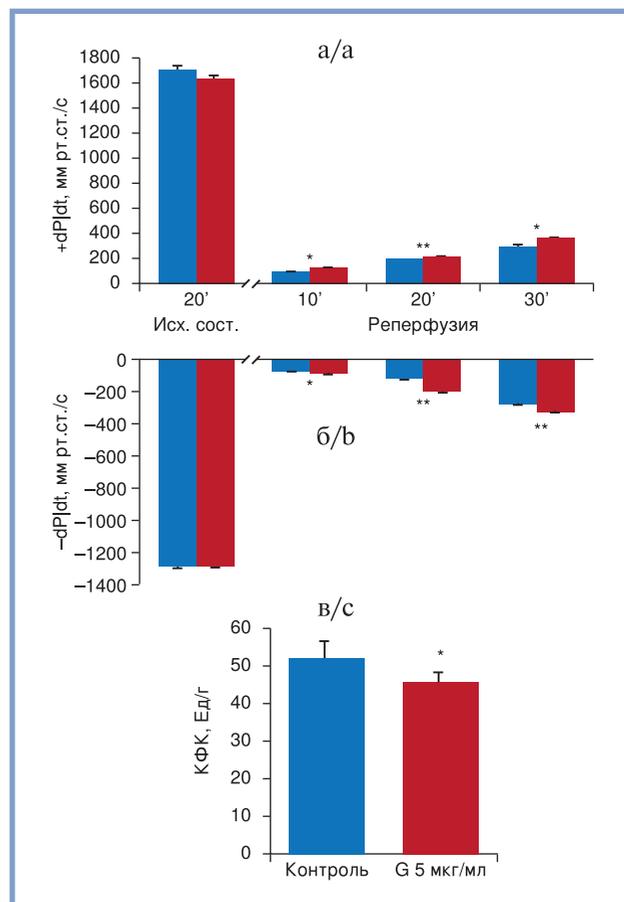


Рис. 2. Влияние пептида G на восстановление максимальной скорости сокращения ЛЖ (+dP/dt, а), максимальной скорости расслабления ЛЖ (-dP/dt, б) при реперфузии и суммарную активность креатинфосфокиназы (КФК) в перфузате за весь период реперфузии (в).

Синим показана контрольная группа, красным — группа пептида G. Данные представлены как $M \pm m$, $n=12$ в группе. Достоверно отличается от контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Fig. 2. Effect of peptide G on recovery of maximum rate of LV contraction (+dP/dt, а), relaxation (-dP/dt, б) during reperfusion and total activity of creatine phosphokinase (CPK) in perfusate over the entire period of reperfusion (в).

The control group is shown in blue; the peptide G group is shown in red. Data are presented as $M \pm m$, $n=12$ per group. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ compared to the control group.

добавлении пептида G в перфузат на начальном этапе реперфузии. К окончанию реперфузии суммарный выход в перфузат КФК в группе G был достоверно меньше, чем в контроле (рис. 2в).

Результаты и обсуждение

Ранее в опытах на крысах *in vivo* было обнаружено, что фармакологический агонист рецепторов галанина GalR2 пептид G (Н-Трп-Трп-Трп-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Тур-Leu-Leu-Gly-Pro-βAla-His-ОН) способен ограничивать размеры ОИМ и уменьшать повреждение мембран кардиомиоцитов у крыс *in vivo* [7, 8]. Пептид G также улучшал систолическую функцию сердца, метаболическое и антиоксидантное состояние миокарда у крыс *in vivo* с доксорубин-индуцируемой кардиомиопатией [9, 10]. Настоящая работа впервые демон-

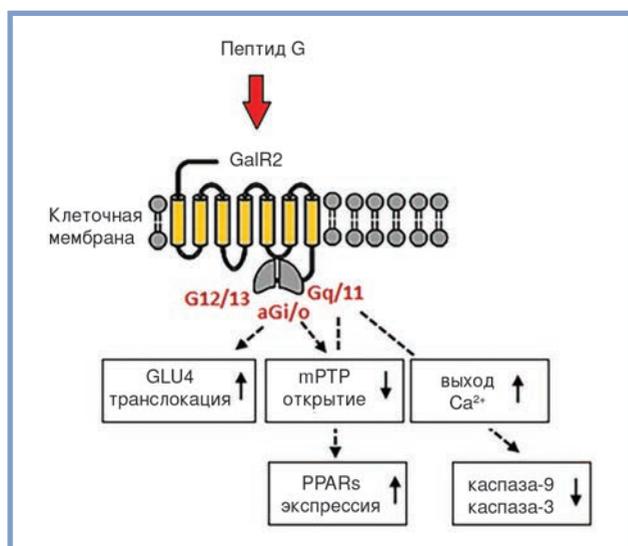


Рис. 3. Запуск агонистом рецептора GalR2 пептидом G внутриклеточных механизмов защиты ишемизированного сердца от реперфузионного повреждения.

Увеличение транслокации транспортера глюкозы GLUT4 к сарколемме; блокирование открытия mPTP; повышение выхода Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума; ингибирование каспазы-3 и каспазы-9; увеличение экспрессии рецепторов, активируемых PPARs.

Fig. 3. Triggering of intracellular mechanisms of protection of ischemic heart from reperfusion injury by GalR2 receptor agonist (peptide G).

Increased translocation of glucose transporter GLUT4 to sarcolemma; blocking of mPTP opening; increased Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum; inhibition of caspase-3 and caspase-9; increased expression of receptors activated by PPARs.

стрирует способность G уменьшать ИРП на модели изолированного перфузированного сердца крысы. Это указывает на возможность его прямого действия на миокард, не связанного с механизмами центральной регуляции сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты принципиально согласуются с данными работ [6, 14], в которых было показано улучшение восстановления энергетического обмена и функции изолированного сердца крысы при реперфузии с фрагментом галанина (2–11) AR-M1896 (H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-NH₂). Важно, что пептид AR-M1896 обладает высокой аффинностью по отношению к рецептору GalR2, практически не активирует GalR1 и проявляет низкое сродство к рецептору GalR3 [15, 16]. На сходной экспериментальной модели агонист GalR2 пептид AR-M1896, так же как и пептид G, ограничивал размеры ОИМ у крыс, что сопровождалось меньшим выходом маркера некроза креатинфосфокиназы-MВ в кровотока и лучшим сохранением аденозинтрифосфата и фосфокреатина в зоне риска ЛЖ при реперфузии [14]. Из сходства физиологических эффектов и структуры этих пептидов мы предположили, что G также должен обладать высоким сродством к рецептору GalR2. Это предположение было подтверждено результатами работы [17], в которой был использован селективный антагонист GalR2 M871. В ней показано, что блокада рецептора GalR2 M871 перед введением G в начале реперфузии полностью отменяла кардиопротективные эффекты этого пептида. В этом случае размер ИМ и активность креатинфосфокиназы-MВ в конце реперфузии не отличались от контрольных значений. Из этого следует, что именно рецептор GalR2 обеспечивает передачу защитного действия химерного агониста G на сердце.

Результаты наших опытов свидетельствуют о непосредственном действии G на ишемизированный миокард при реперфузии. В настоящее время клонированы и охарактеризованы три подтипа рецепторов галанина — GalR1, GalR2 и GalR3 [1, 4], которые демонстрируют различия в распределении в зависимости от типа ткани. GalR2 преимущественно экспрессируется в сердце, мышцах, жировой ткани и желудке [4, 18]. Этот рецептор сопряжен с различными типами G-белков (Gi/o, Gq/11 и G12/13), сигнализация через которые активирует каскады, снижающие гибель кардиомиоцитов. Пути передачи сигнала при связывании с рецептором GalR2 были подробно обсуждены нами в обзоре [19]. Наиболее физиологически значимые из них схематично представлены на рис. 3. Они включают повышение экспрессии транспортера глюкозы GLUT4 и его перемещение в сарколемму, что стимулирует захват и окисление глюкозы кардиомиоцитами [20]. Запуск этого механизма имеет решающее значение для поддержки энергетического обмена в условиях снижения продукции аденозинтрифосфата [21]. Сопряжение рецептора GalR2 с белком Gq/11 через активацию фосфолипазы C (PLC) и гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата увеличивает выход ионов Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума, улучшая инотропные свойства сердца. Нижние звенья этого сигнального пути вызывают фосфорилирование протеинкиназы B (Akt), ингибирование проапоптотических белков BAD/BAX и каспазы-3 и каспазы-9 [22]. Существенно, что снижение апоптоза кардиомиоцитов при моделировании ИРП сердца сопровождается ограничением ИМ и улучшением сократительной функции сердца [23]. Активация митоген-активируемых протеинкиназ (MEK1/2 и ERK1/2) приводит к блокированию открытия митохондриальных пор временной проницаемости (mPTP) и, таким образом, способствует выживанию и подвижности клеток [24]. Одновременно фосфорилирование ERK увеличивает экспрессию рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARs), контролирующими энергетический метаболизм, включая и экспрессию PPAR γ , стимулирующего поглощение и окисление глюкозы кардиомиоцитами [25]. Мы полагаем, что эти GalR2-зависимые механизмы могли участвовать в улучшении функции изолированного сердца и уменьшении некротического повреждения кардиомиоцитов при реперфузии с пептидом G в наших опытах. Их значение предполагается оценить в модельных опытах со специфическими ингибиторами киназных каскадов.

Заключение

Получены доказательства уменьшения ИРП изолированного сердца крысы под действием пептида G H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro- β Ala-His-OH — фармакологического агониста рецептора GalR2. В совокупности с ранее проведенными исследованиями они указывают на терапевтический потенциал галанинергетической системы при сердечно-сосудистых заболеваниях. Он может быть усилен созданием новых протеолитически устойчивых агонистов рецептора GalR2 и изучением молекулярных механизмов их действия. Это направление может стать основой разработки нового класса кардиопротекторов, воздействующих на метаболическое ремоделирование миокарда.

Участие авторов:

Горбунов А.С. — опыты на изолированном сердце крысы.
Сидорова М.В. — подтверждение структуры пептида, подготовка статьи.
Палькеева М.Е. — синтез пептида.

Молокоедов А.С. — очистка пептида.

Писаренко О.И. — дизайн исследования, подготовка статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Branchek TA, Smith KE, Gerald C, Walker MW. Galanin receptor subtypes. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2000;21:109-117. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01446-2](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01446-2)
- Abbott S, Pilowsky P. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;296(4):R1019-R1026. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90885.2008>
- Alston EN, Parrish DC, Hasan W, Tharp K, Pahlmeyer L, Habecker BA. Cardiac ischemia—reperfusion regulates sympathetic neuropeptide expression through gp130-dependent and independent mechanisms. *Neuropeptides*. 2011;45(1):33-42. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2010.10.002>
- Webling KEB, Runesson J, Bartfai T, Langel Ü. Galanin receptors and ligands. *Frontiers in Endocrinology*. 2012;3:146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00146>
- Boal F, Cinato M, Timotin A, Münzberg H, Qualls-Creekmore E, Kramar S, Loi H, Roncalli J, Keita S, Tronchere H, Kunduzova O. Galanin Regulates Myocardial Mitochondrial ROS Homeostasis and Hypertrophic Remodeling Through GalR2. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:869179. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.869179>
- Timotin A, Pisarenko O, Sidorova M, Studneva I, Shulzhenko V, Palkeeva M, Serebryakova L, Molokoedov A, Veselova O, Cinato M, Boal F, Tronchere H, Kunduzova O. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by exogenous galanin fragment. *Oncotarget*. 2017;8:21241-21252. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15071>
- Pisarenko O, Timotin A, Sidorova M, Studneva I, Shulzhenko V, Palkeeva M, Serebryakova L, Molokoedov A, Veselova O, Cinato M, Boal F, Tronchere H, Kunduzova O. Cardioprotective properties of N-terminal galanin fragment (2-15) in experimental ischemia/reperfusion injury. *Oncotarget*. 2017;8:101659-101671. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21503>
- Palkeeva M, Studneva I, Molokoedov A, Serebryakova L, Veselova O, Ovchinnikov M, Sidorova M, Pisarenko O. Galanin/GalR1-3 system: a promising therapeutic target for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1556-1562. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.182>
- Studneva I, Palkeeva M, Veselova O, Molokoedov A, Ovchinnikov M, Sidorova M, Pisarenko O. Protective Effects of a Novel Agonist of Galanin Receptors Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Cardiovascular Toxicology*. 2019;19:136-146. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9483-x>
- Студнева И.М., Веселова О.М., Бахтин А.А., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З., Писаренко О.И. Механизмы защиты сердца синтетическим агонистом рецепторов галанина при повреждении хроническим введением доксорубина. *Acta Naturae*. 2020;1(12):89-98. Studneva IM, Veselova OM, Bakhtin AA, Konovalova GG, Lankin VZ, Pisarenko OI. Mechanisms of cardiac protection by a synthetic galanin receptor agonist during damage by chronic administration of doxorubicin. *Acta Naturae*. 2020;1(12):89-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10945>
- Runesson J, Saar I, Lundström L, Jarv J, Langel U. A novel GalR2-specific peptide agonist. *Neuropeptides*. 2009;43:187-192. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.04.004>
- Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatsky M. Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug Discovery Today*. 2010;15(1/2):40-56. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.10.009>
- Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. *Practical Approach*. WC Chan, PD White, eds. N.Y.: Oxford University Press; 2004.
- Шульженко В.С., Серебрякова Л.И., Студнева И.М., Пелогейкина Ю.А., Веселова О.М., Молокоедов А.С., Овчинников М.В., Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Писаренко О.И. Способность n-концевого фрагмента нейрорепептида галанина уменьшать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца крысы. *Кардиологический вестник*. 2016;11(3):12-21. Shulzhenko VS, Serebryakova LI, Studneva IM, Pelogeykina YA, Veselova OM, Molokoedov AS, Ovchinnikov MV, Palkeeva ME, Sidorova MV, Pisarenko OI. Ability of n-terminal fragment of neuropeptide galanin to attenuate ischemia and reperfusion injury of rat heart. *Russian Cardiology Bulletin*. 2016;11(3):12-21. (In Russ.).
- Liu HX, Brumovsky P, Schmidt R, Brown W, Payza K, Hodzic L, Pou C, Godbout C, Hökfelt T. Receptor subtype-specific pronociceptive and analgesic actions of galanin in the spinal cord: Selective actions via GalR1 and GalR2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2001;98:9960-9964. <https://doi.org/10.1073/pnas.161293598>
- Webling K, Runesson J, Lang A, Saar I, Kofler B, Langel U. Ala5-galanin (2-11) is a GAL2R specific galanin analogue. *Neuropeptides*. 2016;60:75-82. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.08.008>
- Serebryakova L, Veselova O, Studneva I, Dobrokhoto I, Palkeeva M, Avdeev D, Molokoedov A, Ovchinnikov M, Sidorova M, Pisarenko O. Exogenous GalR2-specific peptide agonist as a tool for treating myocardial ischemia/reperfusion injury. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2023;37(6):1109-1118. <https://doi.org/10.1111/fcp.12925>
- Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*. 2000;95(1):265-271. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00407-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00407-8)
- Писаренко О.И., Студнева И.М., Веселова О.М. Модифицированные N-концевые фрагменты галанина: Кардиопротекторные свойства и механизмы действия. *Биохимия*. 2021;86(10):1502-1512. Pisarenko OI, Studneva IM, Veselova OM. Modified N-terminal fragments of galanin: Cardioprotective properties and mechanisms of action. *Biochimica*. 2021;86(10):1502-1512. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0320972521100079>
- Fang P, Shib M, Guo L, He B, Wang Q, Yu M, Bo P, Zhang Z. Effect of endogenous galanin on glucose transporter 4 expression in cardiac muscle of type 2 diabetic rats. *Peptides*. 2014;62:159-163. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.10.001>
- Doehner W, Gathercole D, Cicoira M, Krack A, Coats AJS, Camici PG, Anker SD. Reduced glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle predicts insulin resistance in non-diabetic chronic heart failure patients independently of body composition. *International Journal of Cardiology*. 2010;138:19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.07.004>
- Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, Hobson SA, Wynick D, Hökfelt T, Kofler B. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacological Reviews*. 2015;67:118-175. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006536>
- Krijnen PA, Nijmeijer R, Meijer CJ, Visser CA, Hack CE, Niessen HW. Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55:801-811. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.11.801>
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:92-100. <https://doi.org/10.1172/JCI62874>
- Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*. 2007;3:33-39. <https://doi.org/10.2174/157339907779802067>

Поступила 31.01.2024

Received 31.01.2024

Принята к публикации 17.04.2024

Accepted 17.04.2024

Роль внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока в определении стратегии лечения у пациентов с острым коронарным синдромом. Анализ итогов работы Российского регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии за 2021—2022 гг.

© О.Е. ЗАУРАЛОВ¹, В.Н. АРДЕЕВ¹, В.В. ДЕМИН^{2,3}, А.М. БАБУНАШВИЛИ^{4,5}, Т.В. КИСЛУХИН⁶, Е.В. МЕРКУЛОВ⁷, Е.Ю. КОСТЫРИН⁶, В.А. ИГНАТОВ⁸, С.В. КОЗЛОВ⁹, Д.В. ТЕПЛЯКОВ¹⁰, Е.Ю. ГУБАРЕНКО¹¹, Н.А. КОЧЕРГИН¹², Е.А. ШЛОЙДО¹³, Д.А. АСАДОВ⁵

¹ГБУЗ Ленинградской области «Всеволожская клиническая межрайонная больница», Всеволожск, Россия;

²ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова», Оренбург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия;

⁴Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

⁹Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

¹³ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистый ультразвук и оптическая когерентная томография) и физиологической оценки коронарного кровотока получают все большее распространение в клинической практике российских отделений. Однако данные о частоте и характере применения этих методов исследования у пациентов с острым коронарным синдромом в Российской Федерации недостаточно освещены и не носят систематизированного характера. Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии (РеВИЗ), функционирующий с 2021 г., позволяет объективно оценить состояние и тенденции развития внутрисосудистых методов диагностики в российских клиниках.

В 2021—2022 гг. в базу данных регистра включены сведения о 7967 внутрисосудистых исследованиях, выполненных в 23 отделениях из 14 городов страны. Из этих исследований 1630 (20,5%) произведены пациентам с острым коронарным синдромом. Исследования функционального резерва кровотока выполнены в 594 случаях, в 75% — в варианте негиперемических индексов. Наиболее часто физиологические исследования производились на диагностическом этапе и в 65% наблюдений позволили воздержаться от операции на изучаемом сегменте. Методы внутрисосудистой визуализации использованы в 1034 случаях (внутрисосудистое ультразвуковое исследование — 910, оптическая когерентная томография — 124). Чаще всего внутрисосудистая визуализация использовалась во время операции для точного подбора инструментов для вмешательства (65%) или оценки необходимости дополнительного воздействия в случае субоптимального результата (20%). Использование методов внутрисосудистой диагностики в различных клиниках значительно отличается по частоте, преобладающая доля приходится на два отделения. Несмотря на то что существуют разные подходы и нерешенные вопросы относительно применения внутрисосудистой визуализации и физиологии при остром коронарном синдроме, эти методы играют важную роль при проведении коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ОКС. Накопленный опыт и данные РеВИЗ свидетельствуют о безопасности и перспективности этих методов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фракционный резерв кровотока, моментальный резерв кровотока, диастолический резерв кровотока, коэффициент полного цикла покоя, коронарография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, стентирование коронарных артерий.

Информация об авторах:

Зауралов О.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-8898-9965>

Ардеев В.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2723-0511>

Демин В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4541-8078>

Бабунашвили А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>

Кислухин Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2107-7499>

Меркулов Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Костырин Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9793-770X>

Игнатов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6378-5218>

Козлов С.В. — <https://orcid.org/0009-0007-1646-9099>

Тепляков Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1054-2896>

Губаренко Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7333-5915>

Кочергин Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1534-264X>

Шлойдо Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8555-3023>

Асадов Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8635-0893>

Автор, ответственный за переписку: Зауралов О.Е. — e-mail: zauralov@list.ru

Как цитировать:

Зауралов О.Е., Ардеев В.Н., Демин В.В., Бабунашвили А.М., Кислухин Т.В., Меркулов Е.В., Костырин Е.Ю., Игнатов В.А., Козлов С.В., Тепляков Д.В., Губаренко Е.Ю., Кочергин Н.А., Шлойдо Е.А., Асадов Д.А. Роль внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока в определении стратегии лечения у пациентов с острым коронарным синдромом. Анализ итогов работы Российского регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии за 2021—2022 гг. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):43–52. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903143>

Intravascular imaging and physiological assessment of coronary blood flow for treatment strategy in patients with acute coronary syndrome. Analysis of Russian registry of intravascular imaging and physiological methods in 2021—2022

© О.Е. ZAURALOV¹, V.N. ARDEEV¹, V.V. DEMIN^{2,3}, A.M. BABUNASHVILI^{4,5}, T.V. KISLUKHIN⁶, E.V. MERKULOV⁷, E.YU. KOSTYRIN⁶, V.A. IGNATOV⁸, S.V. KOZLOV⁹, D.V. TEPLYAKOV¹⁰, E.YU. GUBARENKO¹¹, N.A. KOCHERGIN¹², E.A. SHLOIDO¹³, D.A. ASADOV⁵

¹Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Vsevolozhsk, Russia;

²Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia;

³Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

⁴Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian;

⁶Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russian;

⁷Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

⁹Medical Association «New Hospital», Yekaterinburg, Russia;

¹⁰Pokrovskaya St. Petersburg City Hospital, St. Petersburg, Russia;

¹¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia;

¹²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

¹³St. Petersburg City Multi-field Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia

Abstract

Intravascular imaging (intravascular ultrasound and optical coherence tomography) and physiological assessment of coronary blood flow become popular in Russian clinical practice. However, incidence and features of these assessment modalities in patients with acute coronary syndrome are not sufficiently systematized in the Russian Federation. The Russian Register of Intravascular Imaging and Physiological Methods has been functioning since 2021. This register allows objective assessment of state and trends in development of intravascular diagnostic methods in Russian hospitals.

In 2021—2022, this registry included data on 7967 intravascular diagnostic procedures in 23 hospitals and 14 cities. Of these, 1630 (20.5%) procedures were performed in patients with acute coronary syndrome. Assessment of functional blood flow reserve was performed in 594 cases (non-hyperemic index in 75% of cases). As a rule, physiological examinations were performed at the diagnostic stage and excluded intervention on the target segment in 65% of these cases. Intravascular imaging methods were used in 1034 cases (intravascular ultrasound — 910, optical coherence tomography — 124). In most cases, intraoperative intravascular imaging was used for accurate selection of instruments (65%) or assessment of the need for additional intervention in case of suboptimal result (20%). The use of intravascular imaging varies between hospitals, but only two departments perform the majority of procedures. Despite several different approaches and unsolved issues regarding intravascular imaging and physiological assessment in acute coronary syndrome, these methods are important for coronary angiography and percutaneous coronary intervention in patients with ACS. Available experience and registry data indicate these methods as safe and perspective ones.

Keywords: Acute Coronary Syndrome, Fractional Flow Reserve, Instant Wave-Free Ratio, Diastolic Hyperemia-Free Ratio, Resting Full-Cycle Ratio, coronary angiography, Intravascular Ultrasound, Optical Coherence Tomography, coronary stenting.

Information about the authors:

Zauralov O.E. — <https://orcid.org/0000-0001-8898-9965>

Ardeev V.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2723-0511>

Demin V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4541-8078>

Babunashvili A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>

Kislukhin T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2107-7499>

Merkulov E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>
 Kostyrin E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9793-770X>
 Ignatov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6378-5218>
 Kozlov S.V. — <https://orcid.org/0009-0007-1646-9099>
 Teplyakov D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1054-2896>
 Gubarenko E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7333-5915>
 Kochergin N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1534-264X>
 Shloido E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8555-3023>
 Asadov D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8635-0893>
Corresponding author: Zauralov O.E. — e-mail: zauralov@list.ru

To cite this article:

Zauralov OE, Ardeev VN, Demin VV, Babunashvili AM, Kislukhin TV, Merkulov EV, Kostyrin EYu, Ignatov VA, Kozlov SV, Teplyakov DV, Gubarenko EYu, Kochergin NA, Shloido EA, Asadov DA. Intravascular imaging and physiological assessment of coronary blood flow for treatment strategy in patients with acute coronary syndrome. Analysis of Russian registry of intravascular imaging and physiological methods in 2021—2022. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):43–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903143>

Введение

Методы внутрисосудистой визуализации — внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), а также способы внутрисосудистой оценки функционального резерва кровотока (ФРК) в варианте как гиперемических, так и негиперемических индексов — получили широкое распространение в практике рентгенохирургических отделений при диагностических и лечебных вмешательствах. Недостаточная информативность, а иногда и парадоксальная недоступность неинвазивных методов диагностики ишемии миокарда на дооперационном этапе диктуют необходимость принимать решения о значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий в условиях рентгеноперационной. Необходимость функциональной оценки степени тяжести стеноза при этом выходит на первый план, что подтверждено целым рядом исследований [1–5] и получило отражение во всех современных рекомендациях [6–9]. Кроме непосредственного принятия решения о значимости стеноза и необходимости реваскуляризации, исследование коронарного кровотока позволяет оценить эффективность вмешательства [3, 5]. В свою очередь внутрисосудистая визуализация, помимо диагностического значения, существенно влияет на тактику оперативного лечения, подбор инструментов, оценку результатов, в конечном итоге улучшая результаты лечения [10–14]. Необходимость рутинного применения внутрисосудистой визуализации в практике рентгенэндоваскулярного хирурга становится все более очевидной, что нашло отражение в российском «Согласительном документе экспертной группы РНОИК» [15].

Менее определенной остается ситуация с использованием внутрисосудистых методов диагностики при остром коронарном синдроме (ОКС).

Применение данных методов у пациентов с ОКС важно с диагностической точки зрения. В спорных случаях они позволяют исключить атеротромбоз и избежать ненужной дополнительной антитромботической терапии; при многососудистом поражении в ряде случаев могут быть полезны для выявления симптом-связанной артерии.

Данные методы все более широко применяются в практической деятельности многих отделений, что требует обобщения и систематизации их опыта.

Цель исследования — проанализировать роль и место внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока при остром коронарном синдроме в клинической практике российских отделений по данным 2 лет работы регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии (РеВИЗ).

Материал и методы

Российский РеВИЗ создан по инициативе рабочей группы под эгидой Российского научного общества интервенционных кардиологов и начал функционировать в 2021 г. База данных регистра функционирует на интернет-платформе (imv-data.ru) с возможностью внесения данных как со стационарных компьютеров, так и с мобильных устройств. Детали дизайна регистра, особенности заполнения форм и правила включения клиник и специалистов описаны ранее [16, 17]. Принципиально важно, что опросник регистра не перегружен, максимально алгоритмизирован и, хотя включает 14 разделов и 184 параметра, делает возможным заполнение одной формы примерно за 1 мин.

В регистре учитываются все известные на сегодняшний момент виды диагностики, связанные с использованием внутрисосудистых методов визуализации и физиологии.

Исследование коронарного кровотока осуществлялось путем измерения фракционного резерва кровотока, а также негиперемических индексов. В 2021 г. на начальном этапе формирования данных регистра все негиперемические индексы были объединены и включены в директиву моментального резерва кровотока (MPK, iFR — Instant Wave-Free Ratio) в связи с недостаточным распространением в российских клиниках других индексов для анализа. В 2022 г., помимо iFR, достаточное распространение получили и другие негиперемические индексы — DFR, RFR, в связи с чем они анализировались уже отдельно. Достижение гиперемии осуществлялось путем внутривенного или внутрикоронарного введения раствора аденозиндифосфата или папаверина.

Внутрисосудистая визуализация включала ВСУЗИ, в том числе с оценкой виртуальной гистологии (IVUS-VH) и ВСУЗИ высокого разрешения (HD-IVUS), ОКТ, а также варианты ВСУЗИ и ОКТ ко-регистрации с ангиографией.

Таблица 1. Общее количество внутрисосудистых диагностических исследований при ОКС за 2 года

Table 1. Total number of intravascular diagnostic procedures in ACS for 2 years

№ п/п	Учреждения	Количество исследований		
		2021 г.	2022 г.	2021—2022 гг.
1	ГБУЗ Ленинградской области «Всеволожская клиническая межрайонная больница»	333	792	1125
2	ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова»	58	254	312
3	Центр эндохирургии и литотрипсии	33	24	57
4	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»	16	19	35
5	Медицинское объединение «Новая больница»	0	29	29
6	ГБУЗ «Городская Покровская больница»	14	10	24
7	ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова»	8	7	15
8	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, 1-е отделение	0	12	12
9	КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»	0	11	11
10	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»	0	4	4
11	ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»	0	3	3
12	Центральная клиническая больница РАН	2	0	2
13	ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)	0	1	1
	Всего	464	1166	1630

Таблица 2. Виды исследований функционального резерва кровотока

Table 2. Examinations of blood flow functional reserve

Параметр	2021 г.	2022 г.	2021—2022 гг.
ФПК	30	119	149
iFR	115	136	251
DFR	—	40	40
RFR	—	154	154
Все негиперемические индексы	115	330	445
Всего	145	449	594

Исследования выполнены на оборудовании основных производителей медицинской техники данного направления: Philips/Volcano, Boston Scientific, Abbott/StJM, Terumo.

Результаты

За 2 года в регистре участвовало 23 отделения из 22 клиник, представляющих 14 городов России. В 2021 г. в РеВИЗ включены данные о 2632 исследованиях, что составило 46,9% от всех процедур, произведенных в стране; в 2022 г. — о 5335 (45,6%). Это свидетельствует о репрезентативности данных регистра для оценки состояния и тенденций развития внутрисосудистых методов в стране. Достаточно неожиданной при анализе данных за 2021 г. оказалась большая доля исследований, выполненных при ОКС, — 17%. Тенденция сохранилась и даже упрочилась в 2022 г., когда при ОКС произведено 25% процедур, а в среднем за 2 года — 20%.

Всего за 2021 г. выполнено 449 внутрисосудистых исследований при ОКС, за 2022 г. — 1144. Исследования внутрисосудистой визуализации и физиологии при ОКС выполнялись в 13 клиниках, участвовавших в регистре, при этом наибольшая доля таких процедур с большим отрывом при-

ходится на два стационара: ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница» (далее — ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ») и ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» (табл. 1).

В 2021 г. при ОКС произведено 145 исследований коронарной физиологии у 90 пациентов, в 2022 г.: 449 — у 258 больных. Распределение больных и исследований по клиникам отображено на рис. 1. В табл. 2 представлено распределение различных видов оценки функционального резерва кровотока.

Среди показаний для выполнения исследования коронарной физиологии в 2021 и 2022 гг. доминантную позицию занимает анализ промежуточных или ангиографически неопределенных поражений (57%). В 15% случаев исследовались длинные поражения, в 9% — устьевые поражения, в 7% — осуществлялся интраоперационный контроль результатов вмешательства, причем доля послеоперационного контроля увеличилась с 2% в 2021 г. до 10% в 2022 г.

Преимущественной зоной интереса при инвазивной функциональной диагностике являлась передняя нисходящая артерия, количество исследований которой превысило все остальные артерии, вместе взятые, и составило 59% от общего количества (рис. 2).

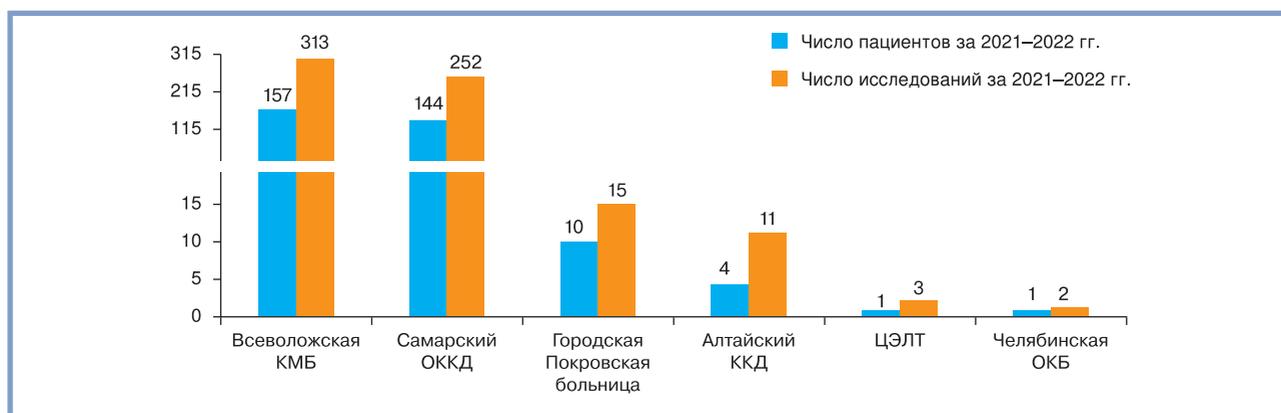


Рис. 1. Исследования коронарной физиологии у пациентов с ОКС в 2021—2022 гг.

Fig. 1. Research of coronary physiology in patients with ACS in 2021—2022.

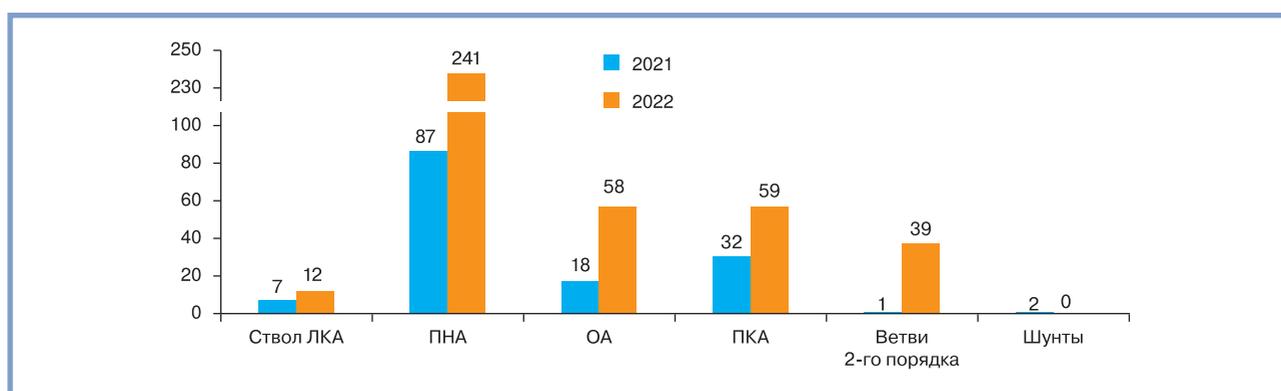


Рис. 2. Исследованные коронарные артерии при анализе функционального резерва кровотока.

ЛКА — левая коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия.

Fig. 2. Examined coronary arteries in analysis of blood flow functional reserve.

Ожидается, что измерение коронарной физиологии выполнялось преимущественно на диагностическом этапе, что непосредственно влияло на выбор стратегии лечения пациента. Преобладала ситуация, когда стеноз рассматривался как гемодинамически незначимый и не требовал реваскуляризации. Вместе с тем частота такого результата уменьшилась с 77% в 2021 г. до 61% в 2022 г., составив за 2 года 65%. Частично это связано с тем, что в 2022 г. в регистр включили дополнительный критерий оценки «решение об эндоваскулярной операции следующим этапом», доля таких случаев составила 7%. Однако имеет место и увеличение частоты положительного решения вопроса о необходимости оперативного лечения — с 21 до 28% (в среднем 26%). Дополнительное воздействие после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на основании данных физиологического контроля выполнено в 2% случаев, программированное контрольное исследование назначено в 1%.

В 2021 г. под контролем физиологии выполнено 23 операции, в 2022 г. — 74. Оценка результатов чрескожного вмешательства осуществлялась в 83% случаев всех операций, выполненных под контролем внутрисосудистой физиологии. В 11,3% случаев выполняемое контрольное исследование становилось промежуточным, так как требовалось дополнительное воздействие ввиду субоптимального

Таблица 3. Виды внутрисосудистой визуализации при ОКС

Table 3. Types of intravascular imaging in ACS

Параметр	2021	2022	2021—2022
ВСУЗИ	276	634	910
ОКТ	41	83	124
Всего	317	717	1034

результата. Итоговый оптимальный результат стентирования достигнут в 96% операций.

В 2022 г. в 2 раза увеличилось число пациентов и в 2,3 раза — количество исследований, связанных с внутрисосудистой визуализацией при ОКС (табл. 3). Распределение пациентов и исследований по клиникам представлено на рис. 3. С большим отрывом лидирующее место по частоте применения данного метода у экстренных пациентов занимает ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ».

Наиболее частыми показаниями для применения внутрисосудистой визуализации за 2 года являлись длинные (2%) и устьевые (13%) поражения, а также интраоперационный контроль результатов вмешательства (17%). Далее идет подбор необходимых размеров инструментов (13%), поражение ствола левой коронарной артерии (12%), бифуркационные поражения (9%). Доля применения внутрисо-

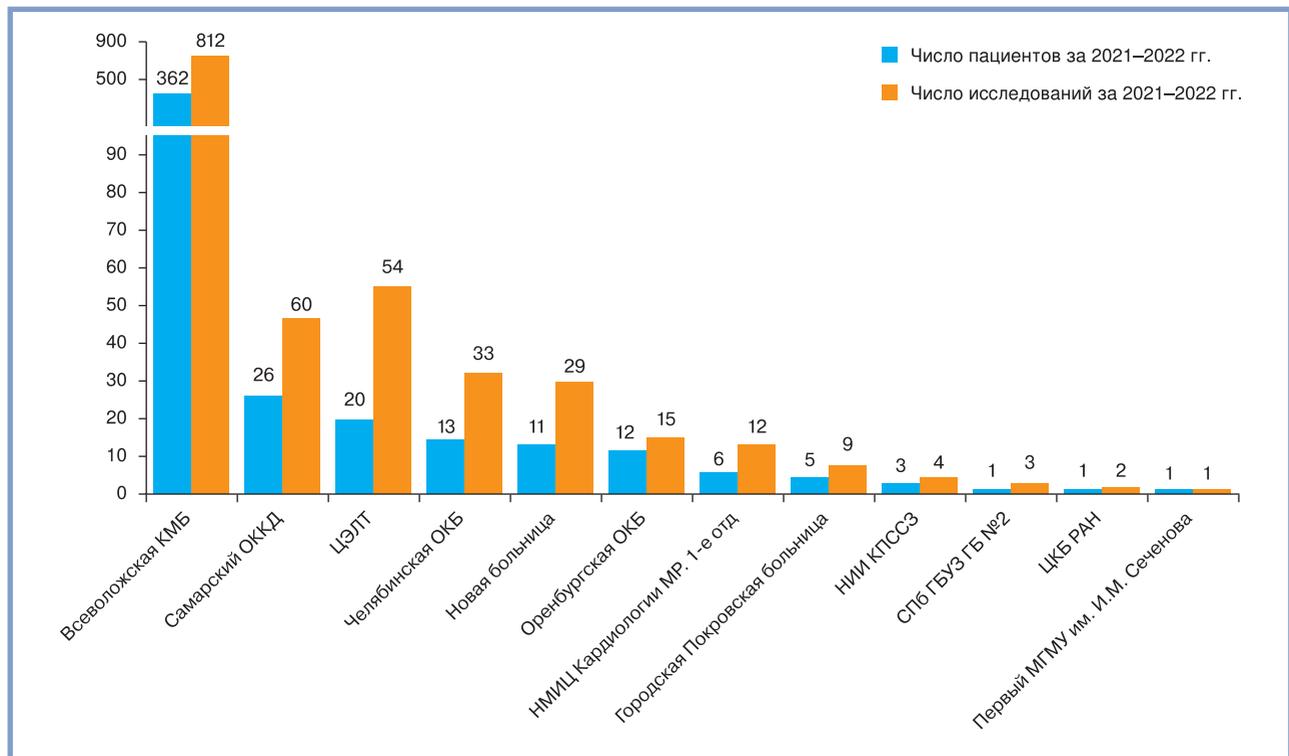


Рис. 3. Внутрисосудистая визуализация у пациентов с ОКС в 2021—2022 гг.

Fig. 3. Intravascular imaging in patients with ACS in 2021—2022.

судистой визуализации при реканализации хронических окклюзий, аневризмах коронарных артерий и аортокоронарных шунтах составила суммарно за 2 года <1%. Необходимо отметить, что показания к исследованию довольно значительно различались по годам; в частности, в 2022 г. существенно увеличилась доля интраоперационных процедур.

Как и при использовании интракоронарной физиологии, доминантное внимание при использовании внутрисосудистой визуализации уделяется передней нисходящей артерии (63% в общей доле исследований), при этом второе место с большим отрывом занимают исследования ствола левой коронарной артерии (рис. 4).

В $\frac{2}{3}$ наблюдений внутрисосудистая визуализация влияла на тактику лечения пациентов. Стратегически важно правильно подобрать инструмент для ЧКВ (65%) и оценить необходимость дополнительного воздействия в случае неоптимального результата вмешательства (20%), так как это вносит основной вклад в отдаленные результаты. В существенно меньшем количестве случаев по сравнению с физиологической оценкой на основании визуализации при ОКС выставляются показания к оперативному лечению (9%) или, наоборот, операция считается нецелесообразной (6%). Наиболее частыми показаниями для дополнительного воздействия являются недостаточное раскрытие стента и малаппозиция (рис. 5).

В 2021 г. под контролем внутрисосудистой визуализации выполнено 136 операций, в 2022 г. — 294. Оценка результатов ЧКВ выполнялась в 97% случаев от всех операций, выполненных под контролем визуализации. Из них в 28,4% случаев потребовалось дополнительное воздействие, итоговый оптимальный результат стентирования достигнут в 97% наблюдений.

Участники регистра за 2 года не зарегистрировали осложнений, связанных с методом исследования (диссекция или перфорация коронарной артерии, жизнеугрожающие нарушения ритма, острый инфаркт миокарда, смерть, инородное тело), при выполнении внутрисосудистой диагностики.

Обсуждение

Оценив положительный результат применения внутрисосудистых диагностических методов при стабильной ишемической болезни сердца, эндоваскулярное сообщество предпринимает попытку экстраполировать накопленный опыт на пациентов с ОКС. В последние годы растет количество публикаций, посвященных данной тематике. Вторая часть Европейского экспертного консенсусного документа «Клиническое использование интракоронарных изображений» полностью посвящена применению методов при ОКС [18]. В регламентирующем документе по лечению пациентов с ОКС Европейского общества кардиологов от 2023 г. указано, что интраваскулярная визуализация может быть использована во время проведения ЧКВ (класс IIa) и возможно применение методов интраваскулярной визуализации (предпочтительнее ОКТ) у больных с неочевидной симптом-связанной артерией (класс IIb) [19]. Кроме того, в Корейском регистре, сравнивающем ЧКВ под контролем ВСУЗИ и ангиографии у пациентов с ОКСnSpT, проанализировали 3-летние результаты выживаемости в обеих группах: показатель отдаленной летальности был ниже в группе ВСУЗИ — 4,8% против 8,0% ($n=9007$) [20]. А в исследовании IVUS-XPL частота MACE была существенно ниже в группе ВСУЗИ — 2,9% против 5,8% [11].

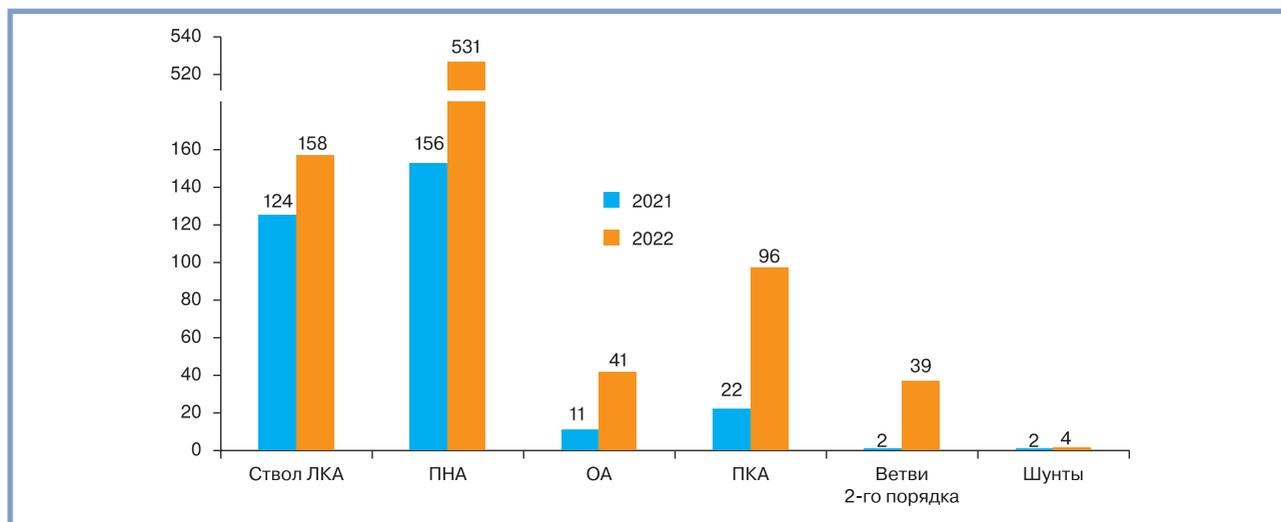


Рис. 4. Исследованные коронарные артерии при применении внутрисосудистой визуализации.

Fig. 4. Examined coronary arteries in intravascular imaging.

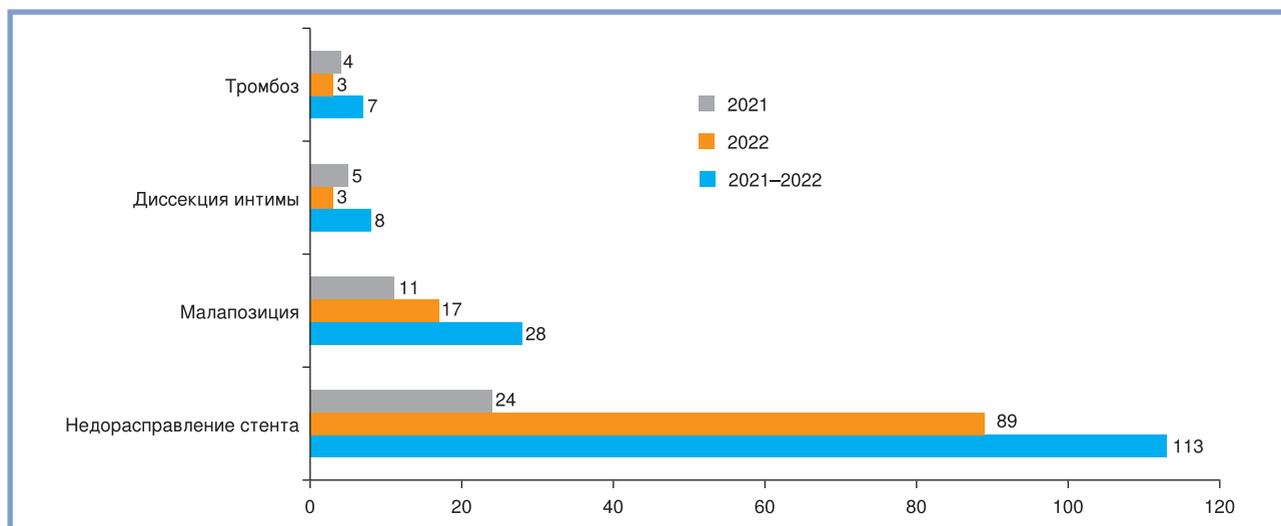


Рис. 5. Показания к дополнительному воздействию на основании данных внутрисосудистой визуализации.

Fig. 5. Indications for additional exposure based on intravascular imaging data.

Особое значение у пациентов с ОКС и многососудистым поражением отводится полной реваскуляризации миокарда левого желудочка на основе данных коронарной физиологии. В рандомизированном исследовании FRAME-AMI показано преимущество стратегии ЧКВ с оценкой гемодинамической значимости стеноза в неинфаркт-связанных артериях на основании ФРК по сравнению с только визуальной ангиографической оценкой у пациентов с ОКСбпСТ в отношении риска смерти, инфаркта миокарда или повторной реваскуляризации [21]. Для подгруппы пациентов с ИМпСТ разницы в частоте смертей и повторных нежелательных событий после ЧКВ на основании данных ФРК или визуального анализа получено не было.

Впервые в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКС отражена возможность функциональной оценки инфаркт-несвязанной ар-

терии во время индексной процедуры у больных с ИМбпСТ (класс IIb) [19]. В более ранних работах продемонстрировано, что методы оценки коронарной физиологии могут успешно применяться у больных ОКС, в том числе для выбора стратегии лечения и решения вопроса о вмешательстве на других артериях, помимо симптом-связанной [22–24]. При этом в ряде исследований показано, что у пациентов с ОКС принятие решений о целесообразности реваскуляризации как на симптом-связанных, так и на остальных артериях на основе ФРК или негиперемических индексов сопровождается худшими результатами, в первую очередь за счет более частых повторных вмешательств [25, 26].

При этом подходы к использованию внутрисосудистых исследований и коронарной физиологии у экстренных пациентов существенно отличаются в разных клиниках.

Из отделений, участвующих в регистре РеВИЗ, наибольший опыт использования внутрисосудистой визуализации

зации и физиологии у пациентов с ОКС имеют ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ» и ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова». В большинстве клиник внутрисосудистая визуализация при ОКС применяется для решения вопроса о необходимости реваскуляризации, в первую очередь посредством подтверждения признаков нестабильности целевого поражения. При этом в связи с возможной фрагментацией рыхлого субстрата, эмболизацией и развитием синдрома slow-no-reflow осторожно используется стратегия оптимизации установки стента с агрессивной постдилатацией, принятая для хронических поражений. В то же время в ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ» в 32% случаев ВСУЗИ выполнялось у пациентов со STEMI, что в 72% случаев позволило произвести дополнительную постдилатацию и добиться оптимального результата ЧКВ.

Широко обсуждаемым и до конца не решенным остается вопрос об оптимальном времени и стратегии выполнения внутрисосудистых функциональных исследований у пациентов с ОКС. В ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ» разработана следующая стратегия принятия решений.

1. Физиологическая оценка в инфаркт-связанной артерии у пациентов STEMI не проводится. Возможна физиологическая оценка кровотока в индексную госпитализацию в неинфаркт-связанной артерии у пациентов STEMI, поскольку теоретически предполагается, что кровотока не уменьшается в другом коронарном бассейне.

2. Физиологическая оценка инфаркт-связанной артерии у пациентов NSTEMI (со значительным повышением маркеров некроза) может быть неинформативной из-за микроциркуляторной дисфункции. Возможна физиологическая оценка кровотока *ad hoc* в неинфаркт-связанной артерии для определения тактики лечения.

3. Применение методов физиологической оценки коронарного кровотока у пациентов NSTEMI (без повышения маркеров некроза) проводится по тем же принципам, что и у пациентов с хроническим коронарным синдромом.

В ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» используются два основных показания для применения RFR/FFR при опре-

делении тактики лечения пациентов: 1 — в качестве оценки полноты реваскуляризации после ЧКВ на инфаркт-связанной артерии при многососудистом поражении (в 72,2% случаев этой группы последующее эндоваскулярное вмешательство было отклонено ввиду отсутствия гемодинамической значимости стенозов других сосудистых бассейнов, данная реваскуляризация была расценена как полная, 21,1% пациентов с функционально значимыми поражениями рекомендовано ЧКВ следующим этапом, 6,7% — рекомендовано коронарное шунтирование); 2 — для определения симптомов-связанной артерии при наличии пограничных стенозов (50—75%) и отсутствии изменений на электрокардиограмме.

Несмотря на накопленный опыт указанных двух клиник, внедрение локальных протоколов для широкого применения представляется преждевременным.

Следующим шагом в совершенствовании РеВИЗ станет внедрение опции отслеживания отдаленных результатов. Это поможет в известной степени стандартизировать данные внутрисосудистых исследований, а также объективизировать результаты операций и диагностических решений, принятых на их основе.

Заключение

Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии свидетельствует о возрастании роли данных методов исследования в практической деятельности российских отделений рентгенохирургии. Данные 2-летних наблюдений свидетельствуют об объективно значимой доле этих исследований у пациентов с ОКС. Их применение является безопасным и позволяет получить необходимую информацию для принятия клинических решений. Накопление клинического опыта и появление новых результатов исследований позволят уточнить место и роль данных видов диагностики у экстренных кардиологических пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Kim JH, Chae IH, Yoon JH, Her SH, Seung KB, Chung WY, Yoo SY, Lee JB, Choi SW, Park K, Hong TJ, Lee SY, Han M, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ; IRIS-FFR Investigators†. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data From a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation*. 2017;135(23):2241-2251. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024433>
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Härle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanta RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(19):1824-1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445>
- Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, Talwar S, Marques K, Shammas NW, Gruberg L, Seto A, Samady H, Sharp A, Ali ZA, Mintz G, Patel M, Stone GW. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The Define PCI Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(20):1991-2001. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054>
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech GJW, van 't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen JJ, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2105-2111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>
- Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;55(25):2816-2821. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096>
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076.

- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2019;40(37):87-165.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394
 8. 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, Edwardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
 9. Writing Committee Members; Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff 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, Nnancheta 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. *Journal of American College of Cardiology*. 2022;79(2):e21-e129.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006
 10. Gao XF, Ge Z, Kong XQ, Kan J, Han L, Lu S, Tian NL, Lin S, Lu QH, Wang XY, Li QH, Liu ZZ, Chen Y, Qian XS, Wang J, Chai DY, Chen CH, Pan T, Ye F, Zhang JJ, Chen SL; ULTIMATE Investigators. 3-Year Outcomes of the ULTIMATE Trial Comparing Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(3):247-257.
https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.001
 11. Hong SJ, Mintz GS, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Kang TS, Kang WC, Kim YH, Hur SH, Hong BK, Choi D, Kwon H, Jang Y, Hong MK; IVUS-XPL Investigators. Effect of Intravascular Ultrasound-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: 5-Year Follow-Up of the IVUS-XPL Randomized Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):62-71.
https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.09.033
 12. Darmoch F, Alraies MC, Al-Khadra Y, Pacha HM, Pinto DS, Osborn EA. Intravascular Ultrasound Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e013678.
https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013678
 13. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, Kim SM, Yun KH, Cho JY, Kim CJ, Ahn HS, Nam CW, Yoon HJ, Park YH, Lee WS, Jeong JO, Song PS, Doh JH, Jo SH, Yoon CH, Kang MG, Koh JS, Lee KY, Lim YH, Cho YH, Cho JM, Jang WJ, Chun KJ, Hong D, Park TK, Yang JH, Choi SH, Gwon HC, Hahn JY; RENOVATE-COMPLEX-PCI Investigators. Intravascular Imaging-Guided or Angiography-Guided Complex PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(18):1668-1679.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607
 14. Yamamoto K, Shiomi H, Morimoto T, Watanabe H, Miyazawa A, Yamaji K, Ohya M, Nakamura S, Mitomo S, Suwa S, Domei T, Tatsushima S, Ono K, Sakamoto H, Shimamura K, Shigetoshi M, Taniguchi R, Nishimoto Y, Okayama H, Matsuda K, Yokomatsu T, Muto M, Kawaguchi R, Kishi K, Hadase M, Fujita T, Nishida Y, Nishino M, Otake H, Tanabe K, Abe M, Hibi K, Kadota K, Ando K, Kimura T; OPTIVUS-Complex PCI Investigators. Optimal Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Multivessel Disease. *JACC: Asia*. 2023;3(2):211-225.
https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.12.009
 15. Бабунашвили А.М., Азаров А.В., Ардеев В.Н., Асадов Д.А., Болотов П.А., Волков С.В., Глазырин Е.А., Громов Д.Г., Демин В.В., Зуралов О.Е., Иоселани Д.Г., Каракулов О.Г., Кислухин Т.В., Козлов С.В., Коков Л.С., Коротких А.В., Кретов Е.И., Матчин Ю.Г., Осиев А.Г., Самко А.Н., Семитко С.П., Созыкин А.В., Шахов Б.Е., Шахов Е.Б., Шарабрин Е.Г., Шугушев З.Х., Шукуров Б.М. Согласительный документ экспертной группы российского научного общества интервенционных кардиологов. О рутинном применении внутрисосудистых визуализирующих модальностей (ВСУЗИ, ОКТ) во время рентгенэндоваскулярных вмешательств при отдельных типах поражений коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме и о необходимости оснащения всех рентгеноперационных страны системами внутрисосудистой визуализации. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2023;74(3):9-51.
Babunashvili AM, Azarov AV, Ardeev VN, Asadov DA, Bolotov PA, Volkov SV, Glazyrin EA, Gromov DG, Demin VV, Zauralov OE, Ioseliani DG, Karakulov OG, Kislukhin TV, Kozlov SV, Kokov LS, Korotkikh AV, Kretov EI, Matchin YuG, Osiev AG, Samko AN, Semitko SP, Sozykin AV, Shakhov BE, Shakhov EB, Sharabrinn EG, Shugushev ZKh, Shukurov BM. Expert group consensus paper of the russian scientific society of interventional cardiology. On the routine use of intravascular imaging modalities (IVUS, OCT) during endovascular interventions for certain types of coronary artery lesions in chronic coronary syndrome; and on the necessity to equip all national CathLabs with intravascular imaging systems. *International journal of interventional cardiology*. 2023;74(3):9-51. (In Russ.).
https://doi.org/10.24835/1727-818X-74-9
 16. Демин В.В., Бабунашвили А.М., Шугушев З.Х., Ардеев В.Н., Кислухин Т.В., Созыкин А.В., Матчин Ю.Г., Игнатов В.А., Кочанов И.Н., Тепляков Д.В., Ануфриев А.А., Кардапольцев Л.В., Ганюков В.И., Демин Д.В., Зуралов О.Е., Костырин Е.Ю., Атанесян Р.Ф., Глазырин Е.А., Селецкий С.С., Пилтакян В.Х., Агафонов Р.В., Каштанов М.Г., Кочергин Н.А. Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии: итоги первого года. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2022;16(3):27-39.
Demin VV, Babunashvili AM, Shugushev ZKh, Ardeev VN, Kislukhin TV, Sozykin AV, Matchin YuG, Ignatov VA, Kochanov IN, Teplyakov DV, Anufriev AA, Kardapol'tsev LV, Ganyukov VI, Demin DV, Zauralov OE, Kostyrin EYu, Atanesyan RF, Glazyrin EA, Seletzkii SS, Piltakyan VKH, Agafonov RV, Kashtanov MG, Kochergin NA. The Russian registry of the use of intravascular methods of imaging and physiology: the first-year results. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2022;16(3):27-39. (In Russ.).
https://doi.org/10.25512/DIR.2022.16.3.03
 17. Демин В.В., Бабунашвили А.М., Ардеев В.Н., Шугушев З.Х., Кислухин Т.В., Меркулов Е.В., Матчин Ю.Г., Ануфриев А.А., Тер-Акопян А.В., Семитко С.П., Игнатов В.А., Шукуров Ф.Б., Кочергин Н.А., Губаренко Е.Ю., Козлов С.В., Тепляков Д.В., Горьков А.И., Азаров А.В., Климовский С.Д., Шлойдо Е.А., Зуралов О.Е., Сероштанов Е.В., Костырин Е.Ю., Арутюнян Г.К., Атанесян Р.В., Агафонов Р.С., Долгов С.А., Асадов Д.А., Глазырин Е.А. Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии: двухлетние результаты. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2023;74(3):52-75.
Demin VV, Babunashvili AM, Ardeev VN, Shugushev ZKh, Kislukhin TV, Merkulov EV, Matchin YuG, Anufriev AA, Ter-Akopyan AV, Semitko SP, Ignatov VA, Shukurov FB, Kochergin NA, Gubarenko EYu, Kozlov SV, Teplyakov DV, Gorkov AI, Azarov AV, Klimovsky SD, Shloydo EA, Zauralov OE, Seroshtanov EV, Kostyrin EYu, Arutyunyan GK, Atanesyan RV, Agafonov RS, Dolgov SA, Asadov DA, Glazyrin EA. The Russian Register on the use of intravascular imaging and physiology techniques: two-year results. *International journal of interventional cardiology*. 2023;74(3):52-75. (In Russ.).
https://doi.org/10.24835/1727-818X-74-52
 18. Johnson TW, Räber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kunadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European Heart Journal*. 2019;40(31):2566-2584.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz332
 19. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Juni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; 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
 20. Kim Y, Bae S, Johnson TW, Son NH, Sim DS, Hong YJ, Kim SW, Cho DK, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Jang Y, Jeong MH; KAMIR-NIH (Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health) Investigators [Link]. Role of Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Optimizing Outcomes in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(5):e023481.
https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023481
 21. Lee JM, Kim HK, Park KH, Choo EH, Kim CJ, Lee SH, Kim MC, Hong YJ, Ahn SG, Doh JH, Lee SY, Park SD, Lee HJ, Kang MG, Koh JS, Cho YK, Nam CW, Koo BK, Lee BK, Yun KH, Hong D, Joh HS, Choi KH, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi SH, Gwon HC, Hahn JY; FRAME-AMI

- Investigators. Fractional flow reserve versus angiography-guided strategy in acute myocardial infarction with multivessel disease: a randomized trial. *European Heart Journal*. 2023;44(6):473-484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac763>
22. Lonborg J, Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Pedersen F, Jørgensen E, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L, Høfsten DE; DANAMI 3-PRIMULTI Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Complete Revascularization Improves the Prognosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Severe Nonculprit Disease A DANAMI 3-PRIMULTI Substudy (Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(4):e004460. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004460>
 23. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbatto E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(12):1274-1281. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.08.025>
 24. van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA, Everaars H, Broyd CJ, Beijinck CWH, van de Ven PM, Nijveldt R, Cook CM, Petraco R, Ten Cate T, von Birgelen C, Escaned J, Davies JE, van Leeuwen MAH, van Royen N. Temporal Changes in Coronary Hyperemic and Resting Hemodynamic Indices in Nonculprit Vessels of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiology*. 2019;4(8):736-744. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2138>
 23. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(11):1181-1191. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.035>
 24. Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barbero E, Alghamdi A, Al-Lamee R, Altman J, Ambrosia A, Baptista SB, Bertilsson M, Bhindi R, Birgander M, Bojara W, Brugaletta S, Buller C, Calais F, Silva PC, Carlsson J, Christiansen EH, Danielewicz M, Di Mario C, Doh JH, Erglis A, Erlinge D, Gerber RT, Going O, Gudmundsdottir I, Hårelle T, Hauer D, Hellig F, Indolfi C, Jakobsen L, Janssens L, Jensen J, Jeremias A, Kåregren A, Karlsson AC, Kharbada RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Koo BK, Koul S, Laine M, Lehman SJ, Lindroos P, Malik IS, Maeng M, Matsuo H, Meuwissen M, Nam CW, Niccoli G, Nijjer SS, Olsson H, Olsson SE, Omerovic E, Panayi G, Petraco R, Piek JJ, Ribichini F, Samady H, Samuels B, Sandhall L, Sapontis J, Sen S, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Shin ES, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Varenhorst C, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Fröbert O, Patel MR, Serruys P, Davies JE, Götzberg M. Safety of the Deferral of Coronary Revascularization on the Basis of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve Measurements in Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(15):1437-1444. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.029>
 25. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Zhang J, Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. 2017;13:e-1113-e1119. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00110>
 26. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, Ueyama H, Kampaktsis PN, Takagi H, Mehran R, Stone GW, Bhatt DL, Mintz GS, Bangalore S. Comparison of Intravascular Imaging, Functional or Angiographically Guided Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(23):2167-2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823>

Поступила 06.03.2024

Received 06.03.2024

Принята к публикации 04.07.2024

Accepted 04.07.2024

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: динамика морфофункционального состояния сердца у пациентов с перенесенной COVID-19-пневмонией в течение 2 лет наблюдения

© Н.Е. ШИРОКОВ, Е.И. ЯРОСЛАВСКАЯ, Д.В. КРИНОЧКИН, Н.А. МУСИХИНА, Т.И. ПЕТЕЛИНА

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме

Цель. Изучить динамику морфофункционального состояния сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в зависимости от сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у пациентов через 2 года после перенесенной COVID-19-пневмонии.

Материал и методы. Для проведения диастолического стресс-теста (ΔСТ) и инструментального подтверждения СНсФВ согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF из 380 больных, включенных в Проспективный регистр лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, отобрано 95 (на визите 1 — через 3 мес после COVID-19-пневмонии) (42% мужчин, средний возраст 57,57,1± года). Пациенты с отрицательным результатом ΔСТ (на визите 2 — через 2 года) составили 1-ю группу ($n=77$); пациенты с положительным ΔСТ — 2-ю группу ($n=18$). Проведен анализ продольной деформации (longitudinal strain, LS) миокарда левых отделов сердца и правого желудочка.

Результаты. Группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям через 3 мес после COVID-19-пневмонии, за исключением функционального класса сердечной недостаточности по NYHA (1,3±0,5 в 1-й группе и 1,6±0,7 во 2-й группе, $p=0,035$) и баллам алгоритма HFA-PEFF (2,8±0,9 и 3,6±1,2 соответственно, $p=0,004$). Выявлены различия по деформации фазы резервуара левого предсердия (left atrial reservoir strain, LASr) на визите 1 (29,6 [26,8; 33,4]% и 25,6 [20,0; 28,4]%, $p=0,002$), на визите 2 (30,1 [27,8; 36,7]% и 23,8 [20,0; 28,8]%, $p<0,001$). При анализе динамики показателей ЭхоКГ только в 1-й группе было выявлено увеличение ранней диастолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' lateral, TDI e' lat) (9,0 [7,5; 10,5] см/с на визите 1 и 10,0 [8,0; 11,0] см/с на визите 2, $p=0,001$), LS базального уровня (17,5±2,6 и 19,0±2,4% соответственно, $p<0,001$) и среднего уровня левого желудочка (19,0±2,1 и 19,8±2,2%, $p=0,016$). По данным логистической регрессии, комплекс из LASr (ОШ 0,848; 95% ДИ: 0,738—0,975; $p=0,020$) и TDI e' lat, (ОШ 0,666; 95% ДИ: 0,451—0,982; $p=0,040$) на визите 2 был независимо связан с положительным ΔСТ. При проведении ROC-анализа для индекса жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index, LASI) с отрезным значением в 0,33 чувствительность и специфичность модели в предсказании положительного ΔСТ составили 72,2 и 81,8% соответственно (AUC=0,820; $p<0,001$).

Заключение. Выявлено восстановление контрактильной и диастолической функций у пациентов без СНсФВ через 2 года после COVID-19-пневмонии.

Ключевые слова: COVID-19, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, продольная деформация, фаза резервуара левого предсердия, иммунное воспаление.

Информация об авторах:

Широков Н.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-4325-2633>

Ярославская Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

Криночкин Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4993-056X>

Мусихина Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Петелина Т.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Автор, ответственный за переписку: Широков Н.Е. — e-mail: shirokov.ne@mail.ru

Как цитировать:

Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Петелина Т.И. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: динамика морфофункционального состояния сердца у пациентов с перенесенной COVID-19-пневмонией в течение 2 лет наблюдения. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):53–61. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903153>

Heart failure with preserved ejection fraction: morphofunctional state of the heart throughout 2 years after COVID-19 pneumonia

© N.E. SHIROKOV, E.I. YAROSLAVSKAYA, D.V. KRINOKHIN, N.A. MUSIKHINA, T.I. PETELINA

Tyumen cardiology research center, Tomsk national research medical center, Tomsk, Russia

Abstract

Objective. To analyze morphofunctional state of the heart according to echocardiography data depending on heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) throughout 2 years after COVID-19 pneumonia.

Material and methods. Among 380 patients in the Prospective Registry of Persons with COVID-19-Associated Pneumonia, we selected 95 patients in 3 months after COVID-19 pneumonia for diastolic stress test (DST) and instrumental confirmation of HFpEF according to the HFA-PEFF diagnostic algorithm. Mean comprised 42%. Mean age was 57.5 ± 7.1 years. Patients with negative DST (at visit 2 — 2 years later) made up the 1st group ($n=77$), patients with positive DST — the 2nd group ($n=18$). We analyzed left and right ventricular longitudinal strain (LS).

Results. Both groups were comparable in main clinical and functional parameters 3 months after COVID-19 pneumonia, with the exception of NYHA class of heart failure (1.3 ± 0.5 and 1.6 ± 0.7 , respectively, $p=0.035$) and HFA-PEFF algorithm scores (2.8 ± 0.9 and 3.6 ± 1.2 , respectively, $p=0.004$). There were differences in left atrial reservoir strain (LASr) at visit 1 (29.6% [$26.8; 33.4$] and 25.6% [$20.0; 28.4$], $p=0.002$) and visit 2 (30.1% [$27.8; 36.7$] and 23.8% [$20.0; 28.8$], $p<0.001$). There was increase of left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging (9.0 [$7.5; 10.5$] cm/s at visit 1 and 10.0 [$8.0; 11.0$] cm/s at visit 2, $p=0.001$), basal (17.5 ± 2.6 and $19.0 \pm 2.4\%$, respectively, $p<0.001$) and mid-ventricular longitudinal strain (19.0 ± 2.1 and $19.8 \pm 2.2\%$, $p=0.016$) only in the 1st group. According to logistic regression, the complex of LASr (OR 0.848; 95% CI: 0.738—0.975; $p=0.020$) and TDI e' lat (OR 0.666; 95% CI: 0.451—0.982; $p=0.040$) at visit 2 were independently associated with positive DST. In ROC analysis, sensitivity and specificity of left atrial stiffness index (LASI) with cutoff value 0.33 in predicting positive DST were 72.2 and 81.8%, respectively (AUC=0.820; $p<0.001$).

Conclusion. In 2 years after COVID-19 pneumonia, contractile and diastolic functions recovered in patients without HFpEF.

Keywords: COVID-19, heart failure with preserved ejection fraction, longitudinal strain, left atrial reservoir phase, immune inflammation.

Information about the authors:

Shirokov N.E. — <https://orcid.org/0000-0002-4325-2633>

Yaroslavskaya E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

Krinochkin D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4993-056X>

Musikhina N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Petelina T.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Corresponding author: Shirokov N.E. — e-mail: shirokov.ne@mail.ru

To cite this article:

Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Musikhina NA, Petelina TI. Heart failure with preserved ejection fraction: morphofunctional state of the heart throughout 2 years after COVID-19 pneumonia. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):53–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903153>

Введение

Авторы консенсуса о сердечно-сосудистых осложнениях COVID-19 (2022) ввели термин «пост-острые последствия инфекции SARS-CoV-2» (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC), используемый для описания совокупности новых, повторяющихся или постоянных жалоб спустя ≥ 4 нед после перенесенного заболевания. При этом выделен PASC, связанный с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (PASC-cardiovascular disease, CVD), и PASC, ассоциированный с сердечно-сосудистым синдромом (PASC-cardiovascular syndrome, CVS) [1].

PASC-CVS характеризуется отсутствием объективных признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определенных при помощи стандартных диагностических тестов [1]. Современный метод диагностики — отслеживание движения пятен (speckle tracking echo, STE) при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) — рекомендован для применения в клинической практике [2], но не распространен достаточно широко. При использовании STE уже получено более полное описание «поражения миокарда» — аномалий, возникающих на фоне инфекции SARS-CoV-2, не соответствующих критериям миокардита [1, 3]. Поскольку STE нельзя считать традиционным методом, его применение может привести к дальнейшему объяснению PASC-CVS.

Учитывая, что иммунное воспаление, характерное в том числе для COVID-19 [3, 4], тесно связано с инициацией и развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [5], представляется актуальным исследование связи последствий COVID-19 и течения СНсФВ.

Цель работы — изучить динамику морфофункционального состояния сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от СНсФВ у пациентов через 2 года после перенесенной COVID-19-пневмонии.

Материал и методы

Исследование проспективное, обсервационное; соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации; зарегистрировано в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Протокол исследования (№159 от 23.07.2020) одобрен локальным Этическим комитетом. Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Обследование проведено у пациентов (42% мужчин, средний возраст $57,5 \pm 7,1$ года) через 3 мес (визит 1) и через 24 мес (визит 2) после перенесенной COVID-19-пневмонии. Для проведения диастолического стресс-теста (ДСТ) и ин-

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика
Table 1. Clinical and functional characteristics

Признак		1-я группа (n=77)	2-я группа (n=18)	P ₁ (1-я, 2-я группы)	P ₂ (динамика 1-й группы)	P ₃ (динамика 2-й группы)
Пол, мужской, %		44,2	33,3	Н.д.	—	—
Возраст, годы		57,0±7,2	60,2±5,9	Н.д.	—	—
КТ ОГК при госпитализации, %		56,0 [44,0; 68,0]	50,0 [34,0; 61,0]	Н.д.	—	—
ИБС, %	Визит 1	19,5	38,9	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	22,1	47,1	Н.д.		
ИМ в анамнезе, %	Визит 1	7,8	22,2	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	7,8	22,2	Н.д.		
АГ, %	Визит 1	88,9	83,3	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	92,2	94,1	Н.д.		
СД 2-го типа, %	Визит 1	11,7	23,5	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	11,7	23,5	Н.д.		
Ожирение, %	Визит 1	51,9	50,0	Н.д.	0,016	Н.д.
	Визит 2	64,7	61,0	Н.д.		
ИМТ	Визит 1	30,3±4,0	29,8±3,9	Н.д.	<0,001	Н.д.
	Визит 2	31,4±4,7	30,4±3,6	Н.д.		
СН по NYHA						
	Визит 1	1,3±0,5	1,6±0,7	0,035	Н.д.	Н.д.
I, %		70,1	46,7			
II, %		23,9	40,0			
III, %		6,0	13,3			
	Визит 2	1,2±0,4	1,5±0,8	0,012		
I, %		81,5	62,5			
II, %		18,5	18,8			
III, %		0,0	18,8			
HFA-PEFF, балл	Визит 1	2,8±0,9	3,6±1,2	0,004	<0,001	0,007
	Визит 2	1,4±1,1	2,5±1,5	0,001		
NT-proBNP, пг/мл	Визит 1	143,0 [58,1; 242,3]	171,2 [47,0; 297,0]	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	78,0 [36,8; 192,1]*	107,0 [64,4; 179,8]	Н.д.		
NT-proBNP>125 пг/мл, %	Визит 1	57,3	66,7	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	41,9	35,7	Н.д.		

Примечание. КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; СН — сердечная недостаточность; HFA-PEFF — heart failure association score (диагностический алгоритм ассоциации сердечной недостаточности); NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида); NYHA — New York heart association (Нью-Йоркская ассоциация сердца); * — тенденция к статистически значимым различиям.

струментального подтверждения СНсФВ согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF [6] из 380 больных, включенных в Проспективный регистр лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021622535), отобраны 95 пациентов (на визите 1). Пациенты с отрицательным результатом ДСТ (на визите 2) составили 1-ю группу (n=77); пациенты с положительным ДСТ — 2-ю группу (n=18). Клинико-функциональная характеристика представлена в табл. 1—4.

ДСТ в рамках стресс-эхокардиографии с горизонтальной велоэргометрической пробой (стресс-ЭхоКГ с ВЭМП) проведен согласно действующим рекомендациям [7, 8] и согласованному мнению экспертов [9]. Для достижения целевой (85% от максимальной) частоты сердечных сокращений/до появления симптомов, не позволяющих продолжать выполнение стресс-теста, использовали ступе-

ни в 25 Вт с увеличением физической нагрузки (ФН) каждые 2 мин; скорость педалирования составляла 60 оборотов в 1 мин. Произведена комплексная морфодинамическая и гемодинамическая оценка сердца в состоянии покоя, при ФН, в восстановительном периоде (в течение ≥2 мин после завершения ФН). Критерием положительности ДСТ считали увеличение E/e' ≥15 [8, 9]; также учитывали значение деформации фазы резервуара левого предсердия (left atrial reservoir strain, LASr) и диастолический функциональный резерв (diastolic functional reserve, DFRI) [10]. Критерием стресс-индуцированной ишемии считали появление асинергии миокарда ≥3 из 16 сегментов левого желудочка (ЛЖ) [11].

ЭхоКГ была проведена на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Vivid E9, Vivid S70; использован матричный датчик M5Sc-D (1,5—4,6 МГц), данные сохранялись в формате DICOM. Обработка изображений, кинопе-

Таблица 2. Проводимая медикаментозная терапия

Table 2. Drug therapy

Признак		1-я группа (n=77)	2-я группа (n=18)	P ₁ (1-я, 2-я группы)	P ₂ (динамика 1-й группы)	P ₃ (динамика 2-й группы)
БАБ, %	Визит 1	49,4	72,2	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	45,5	82,4	0,007		
иАПФ, %	Визит 1	32,0	22,2	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	32,5	23,5	Н.д.		
БРА, %	Визит 1	40,3	38,9	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	39,0	35,9	Н.д.		
АМКР, %	Визит 1	3,9	0,0	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	2,6	5,9	Н.д.		
Петлевые диуретики, %	Визит 1	2,6	22,2	0,001	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	6,5	5,9	Н.д.		
Тиазидные диуретики, %	Визит 1	19,5	5,6	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	14,3	5,9	Н.д.		
Тиазидоподобные диуретики, %	Визит 1	29,9	11,1	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	40,3	11,8	0,027		
Дезагреганты, %	Визит 1	24,7	44,4	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	19,5	41,2	Н.д.		
Антикоагулянты, %	Визит 1	1,3	5,6	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	1,3	0,0	Н.д.		
Статины, %	Визит 1	61,0	83,3	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	48,1	70,6	Н.д.		
ААС, %	Визит 1	0,0	5,6	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	0,0	0,0	Н.д.		

Примечание. БАБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ААС — антиаритмические средства.

тель, оценка продольной деформации (longitudinal strain, LS) миокарда при помощи метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echo, STE) осуществлялись на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular, платформе TomTec («Philips», США) в соответствии с действующими рекомендациями [2, 12].

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistical Package for the Social Sciences — IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения использован критерий Колмогорова—Смирнова. Для анализа количественных величин несвязанных групп при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента; результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение). Для анализа количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна—Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Качественные величины сравнивали критерием χ^2 Пирсона, применяли поправку Фишера. При анализе количественных величин связанных групп при их нормальном распределении использовали T-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Уилкоксона. Качественные величины сравнивали критерием МакНемара. Для выявления независимой связи использовали логистический регрессионный анализ. При оценке диагностической значимости полученных в регрессии показателей использован ROC-анализ. За уровень

статистической значимости различий переменных принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям через 3 мес после COVID-19-пневмонии, за исключением функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН) по классификации NYHA и количеству баллов диагностического алгоритма HFA-PEFF — показатели были статистически значимо большими во 2-й группе. При анализе динамики представленных показателей выявлены статистически значимые различия только по баллам HFA-PEFF в обеих группах (см. табл. 1).

Стоит отметить отсутствие достоверных различий по уровню N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) при медиане его концентрации выше референсного значения в обеих группах на визите 1 (см. табл. 1).

При анализе проводимой медикаментозной терапии были выявлены статистически значимые различия по приему петлевых диуретиков на визите 1 — во 2-й группе препараты применялись чаще. На визите 2 в 1-й группе чаще применялись тиазидоподобные диуретики. Также на визите 2 выявлены достоверные различия по приему бета-адреноблокаторов (см. табл. 2).

Таблица 3. Эхокардиографическая характеристика (традиционный анализ)

Table 3. Echocardiography data (traditional analysis)

Признак		1-я группа (n=77)	2-я группа (n=18)	P ₁ (1-я, 2-я группы)	P ₂ (динамика 1-й группы)	P ₃ (динамика 2-й группы)
Морфологический статус						
МЖП, мм	Визит 1	10,7±1,3	11,2±1,2	Н.д.	0,001	0,005
	Визит 2	11,1±1,6	12,0±1,8	0,015		
ЗСЛЖ, мм	Визит 1	9,8±0,8	10,0±0,7	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	9,8±0,8	10,4±1,0	0,013		
индекс ММ ЛЖ, г/м ²	Визит 1	80,8 [68,3; 87,8]	73,2 [64,6; 88,6]	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	77,8 [69,9; 87,9]	80,5 [67,3; 96,5]	Н.д.		
КДО ЛЖ, мл	Визит 1	83,0 [70,0; 104,5]	76,0 [60,0; 95,3]	Н.д.	0,001	0,006
	Визит 2	89,0 [80,0; 107,5]	85,5 [73,8; 102,8]	Н.д.		
Объем ЛП, мл	Визит 1	49,0 [39,0; 63,0]	51,5 [35,8; 77,3]	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	48,0 [43,0; 60,0]	51,5 [41,5; 65,3]	Н.д.		
Индекс объема ЛП, мл/м ²	Визит 1	25,5 [21,1; 31,0]	26,4 [20,5; 37,8]	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	25,1 [21,1; 29,9]	28,9 [24,0; 32,9]	0,013		
Объем ПП, мл	Визит 1	31,0 [22,5; 38,0]	28,5 [21,5; 42,0]	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	32,5 [26,3; 39,8]	35,0 [24,0; 45,3]	Н.д.		
Функциональный статус						
ФВ ЛЖ, %	Визит 1	69,0 [66,0; 72,5]	64,5 [61,0; 67,0]	0,003	Н.д.	0,013
	Визит 2	67,0 [65,0; 70,0]	65,5 [64,0; 70,0]	Н.д.		
Градиент ТР, мм рт.ст.	Визит 1	18,7±7,6	20,2±6,1	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	17,6±5,8	17,9±5,5	Н.д.		
TAPSE, мм	Визит 1	22,6±2,4	22,3±2,5	Н.д.	—	—
TDI s' RV, см/с	Визит 1	9,7±2,8	9,7±3,0	Н.д.	—	—
Диастолическая функция						
Пик E, см/с	Визит 1	67,0 [55,5; 79,0]	69,0 [55,8; 89,3]	Н.д.	0,024	Н.д.
	Визит 2	73,0 [62,0; 83,5]	69,0 [60,3; 83,0]	Н.д.		
DT, мс	Визит 1	214,5 [182,3; 260,0]	210,0 [177,0; 258,5]	Н.д.	—	—
Пик A, см/с	Визит 1	73,0 [63,5; 84,0]	85,0 [68,0; 93,3]	Н.д.	—	—
E/A	Визит 1	0,9 [0,7; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	Н.д.	—	—
	Визит 2	0,9 [0,7; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	Н.д.		
TDI e' sept, см/с	Визит 1	6,0 [5,0; 8,5]	6,0 [5,8; 7,0]	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,001		
TDI e' lat, см/с	Визит 1	9,0 [7,5; 10,5]	9,0 [7,8; 10,3]	Н.д.	0,001	Н.д.
	Визит 2	10,0 [8,0; 11,0]	8,0 [6,8; 9,3]	<0,001		
E/e'	Визит 1	8,9±2,1	10,0±2,5	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	8,0 [7,2; 9,9]	9,6 [8,6; 11,9]	0,008		

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ММ — масса миокарда; КДО — конечный диастолический объем; ПП — правое предсердие; ФВ — фракция выброса; ТР — трикуспидальная регургитация; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана); DT — deceleration time (время замедления раннего диастолического потока); TDI e' sept — left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' septal (ранняя диастолическая скорость движения септальной части кольца митрального клапана); TDI e' lat — left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' lateral (ранняя диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана); TDI s' RV — right ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak s' (систолическая скорость движения латеральной части кольца трикуспидального клапана).

При анализе традиционных показателей ЭхоКГ на контрольном визите в 3 мес в 1-й группе в сравнении со 2-й группой было выявлено только достоверно большее значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ. На контрольном визите в 24 мес между группами были найдены статистически значимые различия по толщине стенок ЛЖ, индексу объема левого предсердия (ЛП), отношению E/e' — в 1-й группе значения были меньшими. Также в 1-й группе в сравнении со 2-й группой выявлены достоверно большие значения ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. При анализе ди-

намики представленных показателей отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки, конечного диастолического объема ЛЖ в обеих группах; увеличение ФВ ЛЖ — во 2-й группе, увеличение ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана — только в 1-й группе (см. табл. 3).

При анализе показателей LS на обоих контрольных визитах были выявлены статистически значимые различия по LASr, индексу жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI). При анализе динамики были обнаружены достоверные различия по глобальной продольной деформации ЛЖ

Таблица 4. Эхокардиографическая характеристика (экспертный анализ)

Table 4. Echocardiography data (expert analysis)

Признак		1-я группа (n=77)	2-я группа (n=18)	P ₁ (1-я и 2-я группы)	P ₂ (динамика 1-й группы)	P ₃ (динамика 2-й группы)
GLS, %	Визит 1	19,2±2,3	19,0±2,5	Н.д.	0,004	Н.д.
	Визит 2	20,1±2,3	19,1±2,4	Н.д.		
GLS <18%, %	Визит 1	23,9	38,9	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	17,8	23,5	Н.д.		
LS базального уровня ЛЖ, %	Визит 1	17,5±2,6	16,7±2,4	Н.д.	<0,001	Нд
	Визит 2	19,0±2,4	17,5±3,5	0,043		
LS среднего уровня ЛЖ, %	Визит 1	19,0±2,1	18,5±2,2	Н.д.	0,016	Н.д.
	Визит 2	19,8±2,2	19,3±2,7	Н.д.		
LS апикального уровня ЛЖ, %	Визит 1	21,4±4,0	22,1±4,9	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	21,9±3,5	21,7±3,5	0,835		
LASr, %	Визит 1	29,6 [26,8; 33,4]	25,6 [20,0; 28,4]	0,002	0,021	Н.д.
	Визит 2	30,1 [27,8; 36,7]	23,8 [20,0; 28,8]	<0,001		
Снижение LASr <23%, %	Визит 1	16,9	47,1	0,020	0,008	Н.д.
	Визит 2	2,6	50,0	<0,001		
LASI	Визит 1	0,30 [0,25; 0,38]	0,35 [0,29; 0,51]	0,001	0,016	Н.д.
	Визит 2	0,27 [0,21; 0,32]	0,37 [0,30; 0,56]	<0,001		
Увеличение LASI >0,26, %	Визит 1	64,4	82,4	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	Визит 2	54,5	94,4	0,001		
RVS, %	Визит 1	21,0±3,0	20,1±2,3	Н.д.	—	—
RV FWS, %	Визит 1	22,6±3,3	21,5±2,7	Н.д.	—	—

Примечание. GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация); ЛЖ — левый желудочек; LS — longitudinal strain (продольная деформация); LASr — left atrial reservoir strain (деформация фазы резервуара левого предсердия); LASI — left atrial stiffness index (индекс жесткости левого предсердия); RVS — right ventricle strain (деформация правого желудочка); RV FWS — right ventricle free wall strain (деформация свободной стенки правого желудочка).

Таблица 5. Стресс-ЭхоКГ с ВЭМП (визит 2)

Table 5. Stress echocardiography data (visit 2)

Признак	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=18)	p
Пик E, ФН, см/с	108,0 [93,0; 116,8]	116,0 [99,0; 137,0]	0,013
TDI e' sept, ФН, см/с	10,0 [9,0; 11,0]	8,0 [6,8; 8,3]	<0,001
TDI e' lat, ФН, см/с	12,0 [11,0; 13,3]	10,0 [9,0; 11,0]	<0,001
E/e' average, ФН	9,6 [8,2; 10,9]	13,4 [12,3; 15,3]	<0,001
E/e' sept, ФН	10,9 [9,5; 12,0]	16,0 [13,4; 17,7]	<0,001
Градиент ТР ФН, мм рт.ст.	36,0 [24,0; 43,0]	41,0 [34,8; 48,0]	Нд
Скорость ТР >3,1 м/с, %	36,0	55,6	Нд
DFRI	16,8 [11,3; 25,1]	9,3 [7,9; 16,4]	0,011
Толерантность к ФН, Ватт	100,0 [75,0; 125,0]	75,0 [75,0; 75,0]	0,001
Максимальная ЧСС, уд/мин	121,5±15,9	114,0±15,3	Нд
Завершение теста (достижение субмаксимальной ЧСС), %	46,8	22,2	Нд
Причины остановки стресс-теста, %			
одышка	29,3	85,7	<0,001
мышечная усталость	61,0	35,7	Нд
гипертоническая реакция	17,1	21,4	Нд
появление зон асинергии на высоте ФН	1,3	5,6	Нд

Примечание. ВЭМП — велоэргометрическая проба; E/e' average — усредненное отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; ТР — трикуспидальная регургитация; ФН — физическая нагрузка; TDI e' sept — left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' septal (ранняя диастолическая скорость движения септальной части кольца митрального клапана); TDI e' lat — left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' lateral (ранняя диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана); DFRI — диастолический функциональный резерв (diastolic functional reserve); ЧСС — частота сердечных сокращений.

(global longitudinal strain, GLS), LS базального и среднего уровней ЛЖ, LASr и LASI только в 1-й группе (см. табл. 4).

При анализе показателей, полученных во время проведения ДСТ, были выявлены статистически значимые различия по большинству переменных, характеризующих повышение давления заполнения ЛЖ. Были обнаружены достоверные различия по толерантности больных к физической нагрузке (ФН) и причине преждевременной остановки стресс-ЭхоКГ с ВЭМП (табл. 5).

При проведении логистической регрессии с включением в анализ характеристик, достоверно различавшихся между 1-й и 2-й группами на визите 2, комплекс из LASr (ОШ 0,848; 95% ДИ: 0,738–0,975; $p=0,020$) и TDI e' lat (ОШ 0,666; 95% ДИ: 0,451–0,982; $p=0,040$) был независимо связан с положительным ДСТ. При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели составили 72,2 и 88,2% соответственно. Площадь под кривой была равна 0,841; $p<0,001$, что соответствует отличному качеству предсказательной модели (рис. 1). При проведении ROC-анализа для показателя LASI (описывает функциональную связь ЛП и ЛЖ) с отрезным значением в 0,33 чувствительность и специфичность модели составили 72,2 и 81,8% соответственно. Площадь под кривой была равна 0,820; $p<0,001$, что также соответствует отличному качеству предсказательной модели.

При проведении логистической регрессии с включением в анализ характеристик, статистически значимо различавшихся между 1-й и 2-й группами на визите 1, только LASr (ОШ 0,832; 95% ДИ: 0,733–0,945; $p=0,005$) был независимо связан с положительным ДСТ на визите 2. При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели составили 70,6 и 71,2% соответственно. Площадь под кривой была равна 0,753; $p=0,002$, что соответствует отличному качеству предсказательной модели (рис. 2).

Обсуждение

Положительный результат ДСТ, неинвазивно подтверждающий СНсФВ, при соответствующих для него показателях имеют >40% пациентов [13, 14]. Применяя для отбора алгоритм HFA-PEFF в нашем исследовании (через 3 мес после перенесенной COVID-19-пневмонии), положительный ДСТ имели <20% больных (по истечении периода наблюдения — через 2 года). При этом, учитывая разные варианты морфогемодинамического ответа на ФН [13], получены сходные характеристики положительной пробы [13, 14]. Следует отметить сниженную толерантность к ФН у пациентов без подтвержденной СНсФВ. Вероятно, этот признак не может быть компонентом PASC-CVS ввиду ведущей причины преждевременной остановки стресс-теста — мышечной усталости. Кроме того, одышка, описываемая такими пациентами, не является следствием нарушения диастолического резерва и связанной с ним перегрузки правых отделов сердца.

Принимая во внимание низкую согласованность HFA-PEFF и H2FPEF [15], нами был выбран алгоритм HFA-PEFF для учета динамики концентрации NT-proBNP в течение периода наблюдения. Его уровень был выше референсного значения у большинства пациентов, независимо от СНсФВ на этапе отбора, с уменьшением концентрации в течение периода наблюдения. Миокардиальный стресс (наиболее вероятная причина повышения NT-proBNP) мо-

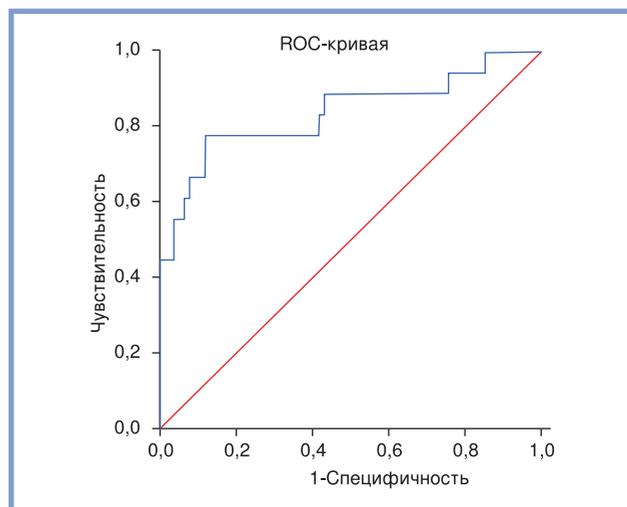


Рис. 1. ROC-кривая предсказательной модели (визит 2). LASr в сочетании с TDI e' lat при проведении ЭхоКГ покоя непосредственно перед проведением ДСТ предсказывают СНсФВ.

Fig. 1. ROC curve of predictive model (visit 2). LASr combined with TDI e'lat (resting state echocardiography before DST) predict HFpEF.

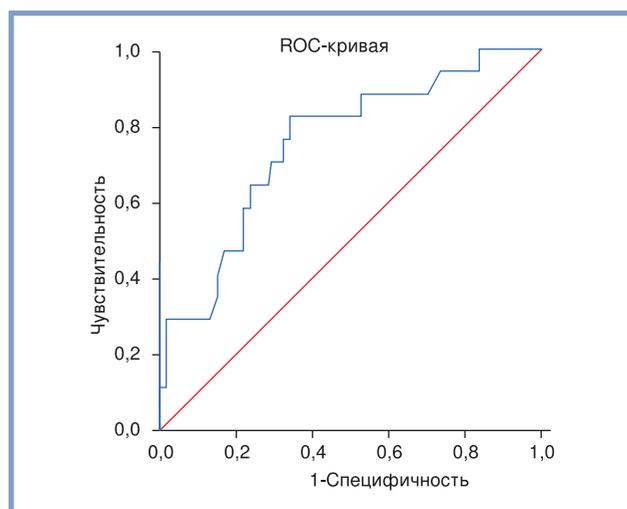


Рис. 2. ROC-кривая предсказательной модели (визит 1). LASr, оцененный на визите 1, предсказывает положительный ДСТ на визите 2.

Fig. 2. ROC curve of predictive model (visit 1). LASr estimated at visit 1 predicts positive DST at visit 2.

жет быть следствием иммунного воспаления и возможной воспалительной кардиомиопатии (КМП) [3, 16]. В этом контексте следует указать на преимущественную локализацию поражения миокарда ЛЖ в ранние сроки после перенесенной COVID-19: базальный и средний уровни ЛЖ (применение метода STE при ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии) [3, 17]. Согласно нашим данным, улучшение контрактильной функции у пациентов без СНсФВ было достигнуто за счет указанных уровней ЛЖ. Важно указать, что у пациентов без СНсФВ произошло улучшение диастолической функции ЛЖ в течение периода наблюдения. Также у таких больных наблюдается лучшая комплаентность ЛП к ЛЖ. В рамках определения PASC-CVS выявленное мо-

жет указывать на восстановление морфофункционального состояния ЛЖ после перенесенной COVID-19-пневмонии. Напротив, у больных СНсФВ такой динамики обнаружено не было, вероятно, ввиду повышенной экспрессии в кардиомиоцитах ангиотензинпревращающего фермента II и его специфической связи с белками SARS-CoV-2 [18].

Ввиду описанных возможных проявлений PASC-CVS возникает необходимость совершенствования способов претестовой диагностики СНсФВ у больных с вероятной воспалительной КМП [16] (согласно нашим данным, вероятно, являющейся следствием COVID-19-пневмонии).

Так, согласно метаанализу X. Jin и соавт. (6714 пациентов), LASr у больных СНсФВ составил 23,4% при дилатации ЛП [19]. По нашим данным, LASr при СНсФВ составил 23,8%. Указанные значения LASr соответствуют II степени диастолической дисфункции [20], которая предполагает повышение среднего давления ЛП и, соответственно, СНсФВ [21]. Не исключено, что для диагностики СНсФВ следует применять более низкие значения LASr во избежание ложноположительных заключений [22]. Поэтому необходимо заметить, что ввиду современной тенденции к исследованию показателей деформации миокарда [23, 24] стоит предпринимать попытки описания функциональной связи ЛП и ЛЖ. В этом отношении можно использовать индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) [25], референсное значение которого, согласно нашим данным, было превышено у подавляющего большинства больных СНсФВ.

Кроме того, учитывая наши данные, фазовый анализ деформации ЛП и связанную с ним комплаентность ЛП к ЛЖ, вероятно, можно использовать для прогно-

зирования восстановления морфофункционального состояния левых отделов сердца. Изложенное может быть учтено при реабилитации больных, перенесших COVID-19-пневмонию.

Вывод

Выявлено восстановление контрактильной и диастолической функций у пациентов без СНсФВ через 2 года после COVID-19-пневмонии.

Ограничения

1. Размер выборки является относительно небольшим, поэтому подвержен ограничениям малых групп.
2. Не проведен сравнительный анализ с пациентами, не переносившими COVID-19-пневмонию. Поэтому возможно только предположение о вероятной связи между параметрами ЭхоКГ и хронической воспалительной КМП у пациентов с СНсФВ через 2 года после COVID-19-пневмонии.
3. Не исключается большее влияние основных ССЗ (представлены в табл. 1) на развитие СНсФВ — предполагается взаимопотенцирующий эффект (с хронической воспалительной КМП).

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-1756. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003>
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
3. Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Осокина Н.А. Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3434. Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Musikhina NA, Petelina TI, Osokina NA. Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3434. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3434>
4. Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С., Благова О.В., Жарков Н.В., Айнетдинова Д.Х., Демьяшкин Г.А. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии*. 2021;83(4):5-13. Kogan EA, Kukleva AD, Berezovsky YuS, Blagova OV, Zharkov NV, Ainetdinova DKh, Demyashkin GA. Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(4):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ptol2021830415>
5. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251-265. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
6. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
7. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, Sawada SG. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(1):1-41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>
8. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha J-W, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(2):101-138. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.10.016>
9. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галынич А.С., Гиляревский С.Р., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Митьков В.В., Потехина А.В., Простакова Т.С., Рыбакова М.К., Саидова М.А., Хадзегова А.Б., Чернов М.Ю.,

- Юшук Е.Н., Бойцов С.А. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48-63.
- Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Gilyarevskiy SR, Lopatin YM, Mareev VYu, Mareev YuV, Mitkov VV, Potekhina AV, Prostakova TS, Rybakova MK, Saidova MA, Khadzegova AB, Chernov MYu, Yuschuk EN, Boytsov SA. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2020;60(12):48-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1219>
10. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О. Стресс-тест левого предсердия как предиктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2022;62(9):9-17. Мазур ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Nilova OV, Nikolaeva TO. Left Atrial Strain as a Predictor of Diastolic Stress Test Results in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2022;62(9):9-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.9.n2206>
 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, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 12. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt J-U; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016-2018 EACVI Scientific Documents. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591-600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej042>
 13. Jang JY, Lee S, Kim DH, Song J-M, Kang D-H, MD, Song J-K. Variable Hemodynamic Responses during Diastolic Stress Echocardiography in Patients Who Have Relaxation Abnormality with Possible Elevated Filling Pressure. *Korean Circulation Journal*. 2018;48(8):744-754. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0046>
 14. Amanai S, Harada T, Kagami K, Yoshida K, Kato T, Wada N, Obokata M. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Scientific Reports*. 2022;12(1):13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03974-6>
 15. Nikorowitsch J, Bei der Kellen R, Kirchlhof P, Magnussen C, Jagodzinski A, Schnabel RB, Blankenberg S, Wenzel J-P. Applying the ESC 2016, H2FPEF, and HFA-PEFF diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the general population. *ESC Heart Failure*. 2021;8(5):3603-3612. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13532>
 16. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss H-P, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(11):e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
 17. Wang H, Li R, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, Li H, Xu L. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x>
 18. Guo J, Wei X, Li Q, Li L, Yang Z, Shi Y, Qin Y, Zhang X, Wang X, Zhi X, Meng D. Single-cell RNA analysis on ACE2 expression provides insights into SARS-CoV-2 potential entry into the bloodstream and heart injury. *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(12):9884-9894. <https://doi.org/10.1002/jcp.29802>
 19. Jin X, Nauta JF, Hung CL, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Voors AA, Lam CS, van Melle JP. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrfEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2022;27(5):1933-1955. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10204-8>
 20. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):735-743. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.08.014>
 21. Ovchinnikov AG, Potekhina A, Belyavskiy E, Gvozdeva A, Ageev F. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2022;50(8):1073-1083. <https://doi.org/10.1002/jcu.23318>
 22. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Fang JC, Zile MR, Pitt B, Solomon SD, Shah AM. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002763. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763>
 23. Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Гизатулина Т.П., Енина Т.Н., Петелина Т.И., Солдатова А.М., Самойлова Е.П., Погорелов Н.О., Гапон Л.И. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5448. Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Musikhina NA, Gizatulina TP, Enina TN, Petelina TI, Soldatova AM, Samoilova EP, Pogorelov NO, Gapon LI. Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5448. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5448>
 24. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2021;61(8):68-75. Serezhina EK, Obrezan AG. The significance of left atrial myocardial deformation assessment by speckle tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2021;61(8):68-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.8.n1418>
 25. Kim D, Seo JH, Choi KH, Lee SH, Choi J-O, Jeon E-S, Yang JH. Prognostic Implications of Left Atrial Stiffness Index in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2023;16(4):435-445. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.11.002>

Поступила 05.10.2023

Received 05.10.2023

Принята к публикации 02.11.2023

Accepted 02.11.2023

Прогностическое значение дисфункции миокарда правого желудочка у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка

© С.М. КОМИССАРОВА, Н.М. РИНЕЙСКАЯ, О.П. МЕЛЬНИКОВА, А.А. ЕФИМОВА

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить прогностическое значение дисфункции правого желудочка (ПЖ) для возникновения неблагоприятных событий и исходов у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ).

Материал и методы. Обследованы 218 пациентов с НМЛЖ (141 мужчина и 77 женщин, медиана возраста 38,8 [30,0; 50,4] года). Всем пациентам, кроме традиционных клинических методов исследования, выполняли магнитно-резонансную томографию сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Первичной комбинированной конечной точкой были следующие неблагоприятные события и исходы: госпитализация вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД/CRT-D) по поводу устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), выполнение ортотопической трансплантации сердца (ОТС), смерть от всех причин. Вторичной комбинированной конечной точкой были жизнеугрожающие желудочковые аритмии, требующие терапии ИКД/CRT-D, и смерть от всех причин.

Результаты. Дисфункция ПЖ была обнаружена у 66 (31,1%) из 212 пациентов исследуемой когорты. ФВ ПЖ коррелировала с дисфункцией ЛЖ ($r=0,597$, $p<0,001$). Фиброз миокарда, по данным магнитно-резонансной томограммы сердца с отсроченным контрастированием (ОК), чаще наблюдался у пациентов с дисфункцией ПЖ по сравнению с больными с сохраненной функцией ПЖ [38 (57,6%) и 57 (39%) соответственно, $p=0,012$]. В течение периода наблюдения (медиана 60 [10; 106] мес) комбинированной первичной точки достигли 96 (45,3%) пациентов. Дисфункция ПЖ, по данным магнитно-резонансной томограммы сердца, была значимо связана с более коротким временем достижения комбинированной первичной [отношение рисков (ОР) 3,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,24–5,26] и вторичной (ОР 3,11; 95% ДИ 2,02–4,79) конечных точек. Независимыми предикторами достижения первичной комбинированной конечной точки, по данным многофакторного анализа, были снижение ФВ ПЖ $<45\%$ и наличие фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томограммы с ОК.

Заключение. Дисфункция ПЖ преимущественно наблюдалась у пациентов с более тяжелыми симптомами ХСН и выраженным ремоделированием миокарда, включая дисфункцию ЛЖ и наличие фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томограммы сердца с ОК. В ходе наблюдения дисфункция ПЖ была связана с более коротким временем достижения комбинированных конечных точек (госпитализация вследствие прогрессирования ХСН, выполнение ОТС, аритмические события с имплантацией ИКД/CRT-D и смерти от всех причин).

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, дисфункция правого желудочка, магнитно-резонансная томография сердца, прогноз.

Информация об авторах:

Комиссарова С.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Ринейская Н.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1986-1367>

Мельникова О.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3224-4371>

Ефимова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2424-6104>

Автор, ответственный за переписку: Ринейская Н.М. — e-mail: nadya.rin@gmail.com

Как цитировать:

Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Мельникова О.П., Ефимова А.А. Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):62–70. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903162>

Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy

© S.M. KOMISSAROVA, N.M. RINEISKA, O.P. MELNIKOVA, A.A. EFIMOVA

State Institution Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To estimate prognostic value of RV dysfunction for adverse events and outcomes in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy.

Material and methods. There were 218 patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy (141 men and 77 women, median age 38.8 [30.0; 50.4] years). In addition to conventional examination, all patients underwent cardiac contrast-enhanced magnetic resonance imaging. The primary composite endpoint were the following adverse events and outcomes: hospitalization due to progression of CHF, implantation of ICD/ CRT-D for sustained VT/VF, orthotopic heart transplantation, all-cause mortality. The secondary composite endpoint were life-threatening ventricular arrhythmias requiring ICD/CRT-D implantation and all-cause mortality.

Results. RV dysfunction was detected in 66 (31.1%) out of 212 patients. RV EF correlated with LV dysfunction ($r=0.597$, $p<0.001$). According to cardiac contrast-enhanced magnetic resonance imaging, myocardial fibrosis was more common in patients with RV dysfunction compared to patients with preserved RV function (38 (57.6%) and 57 (39%), respectively, $p=0.012$). During the follow-up period (median 60 months [10; 106]), 96 (45.3%) patients reached the composite primary point. RV dysfunction was significantly associated with shorter period until composite primary (HR 3.43; 95% CI 2.24—5.26) and secondary endpoints (HR 3.11; 95% CI 2.02—4.79). Independent predictors of primary composite endpoint were LVEF <45% and myocardial fibrosis.

Conclusion. RV dysfunction was more common in patients with severe symptoms of HF and myocardial remodeling, including LV dysfunction and myocardial fibrosis. RV dysfunction was associated with shorter period until composite endpoints (hospitalization due to progression of CHF, orthotopic heart transplantation, arrhythmic events with implantation of ICD/CRT-D and all-cause mortality).

Keywords: left ventricular non-compaction cardiomyopathy; right ventricular dysfunction; cardiac magnetic resonance imaging; prognosis.

Information about the authors:

Komissarova S.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Rineiska N.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1986-1367>

Melnikova O.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3224-4371>

Efimova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2424-6104>

Corresponding author: Rineiskaya N.M. — e-mail: nadya.rin@gmail.com

To cite this article:

Komissarova SM, Rineiska NM, Melnikova OP, Efimova AA. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903162>

Введение

По современным представлениям, некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) рассматривается как синдром, характеризующийся выраженной гипертрофией в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом, межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [1]. У пациентов с НМЛЖ в основном прогноз течения заболевания основывается на размере и функции левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с действующими рекомендациями.

Дисфункция правого желудочка (ПЖ) встречается у значительной части пациентов с НМЛЖ [2–4]. Вероятные причины дисфункции ПЖ включают первичное вовлечение ПЖ при бивентрикулярной форме некомпактного миокарда или вторичное — в результате изменения условий нагрузки ПЖ вследствие поражения ЛЖ.

Для изучения прогноза пациентов с НМЛЖ требуется точная и воспроизводимая оценка функции ПЖ. Однако такая оценка остается сложной из-за особенностей строения ПЖ, приводящих к трудности его визуализации: неправильная треугольная форма, более выраженная трабекулярность, пространственное разобщение атриовентрикулярного клапана и клапана легочной артерии и высокая зависимость от нагрузки. Хотя эхокардиография (ЭхоКГ) не считается «золотым стандартом» оценки ПЖ из-за множества факторов, она остается методом визуализации первой линии, используемым для оценки функции ПЖ из-за доступности и экономической эффективности. Общепри-

нятые параметры, определяющие функцию ПЖ по данным ЭхоКГ, включают систолическое отклонение плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), фракционное изменение площади ПЖ (ФИП) и продольную пиковую систолическую скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (S'), индекс миокардиальной сократимости (индекс Tei) [5]. Однако каждый из них имеет существенные ограничения, и с целью более достоверной оценки рекомендовано определение минимум двух параметров [6]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца считается «золотым стандартом» анализа и количественной оценки ПЖ, обеспечивающим более высокую точность и воспроизводимость [7]. Помимо более точного определения объемов ПЖ и оценки фракции выброса (ФВ) ПЖ, она позволяет выявлять тканевые аномалии при отсроченном контрастировании. Кроме того, оценка пациентов с НМЛЖ с помощью МРТ дает важную прогностическую информацию.

Учитывая ограниченность данных о функции ПЖ у пациентов с НМЛЖ, целью настоящего исследования было оценить прогностическое значение дисфункции ПЖ для возникновения неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НМЛЖ.

Материал и методы

В РНПЦ «Кардиология» в течение 5 лет (медиана 60 [10; 106] мес) проспективно наблюдаются 218 пациентов с НМЛЖ (141 мужчина и 77 женщин, медиана возраста

38,8 [30,0; 50,4] года), из них у 66 (30,3%) регистрировали дисфункцию ПЖ.

Дисфункция ПЖ определялась по следующим двум критериям: 1) TAPSE <17 мм и 2) ФИП ПЖ <35% по данным ЭхоКГ.

Критериями включения в исследование были: наличие клинических проявлений некомпактного миокарда, таких как симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–III функционального класса (ФК) NYHA и визуальных критериев некомпактного миокарда по данным двух методов визуализации: ЭхоКГ-критериев R. Jenni и соавт. [8], включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия >2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрисердечной кровью по данным цветного доплеровского анализа; МРТ-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении NC/C ≥2,3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [9] и доли некомпактного миокарда >20%, согласно критериям A. Jaquier [10].

МРТ сердца проведена на 1,5 Т томографе («Siemens Healthineers», Magnetom Aera, Германия) с использованием ЭКГ-синхронизации. Сканирование пациентов осуществлялось согласно стандартизованному протоколу для НМЛЖ Общества сердечно-сосудистого магнитного резонанса (SCMR) 2020 г. [11] и было дополнено выполнением нативного и постконтрастного T1-картирования миокарда с целью оптимизации и уточнения тканевых характеристик кардиальных структур.

Оценка фиброза миокарда методом отсроченного контрастного усиления (ОКУ) выполнялась с использованием двумерных сегментированных последовательностей инверсия-восстановление через 10 мин после внутривенного введения контрастного вещества (гадобутрол, 0,15 ммоль/кг массы тела) в стандартных проекциях по короткой и длинной осям, а также в проекции выносящего тракта ПЖ и трехкамерной проекции ПЖ.

Пациентов не включали в исследование, если: 1) они были в возрасте младше 18 лет на момент включения в исследование; 2) прошло <6 мес от момента вступления в исследование; 3) они были с врожденными пороками сердца (ВПС) или с врожденными генетическими синдромами (болезнь Данона, синдром Нунан). Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Больные получали следующую медикаментозную терапию: бета-адреноблокаторы (73,6%), антагонисты ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (38,6%), сакубитрил/валсартан (23,1%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (23,1%), петлевые диуретики (25%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (49,1%), непрямые антикоагулянты (ривараксбан) (25,9%) и варфарин (2,8%).

Первичной комбинированной конечной точкой были следующие неблагоприятные события и исходы: госпитализация вследствие прогрессирования ХСН, имплантация кардиовертера-дефибриллятора/ресинхронизирующего устройства с функцией дефибриллятора (ИКД/CRT-D) по поводу устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ), выпол-

нение ортотопической трансплантации сердца (ОТС), смерть от всех причин.

Вторичной комбинированной конечной точкой были жизнеугрожающие желудочковые аритмии, требующие терапии ИКД/CRT-D, и смерть от всех причин.

Степень выраженности ХСН была диагностирована на основании клинических данных и лабораторным маркером — уровнем Nt-proBNP.

Статистический анализ

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью пакетов Statistica 10 (Россия) и IBA SPSS Statistics 23 (США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для сравнения центральных параметров групп применялись параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона χ^2 . Для количественной оценки силы связи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Мейера путем определения времени до события как интервала от исходного уровня до комбинированной конечной точки. Кривые выживаемости Каплана–Мейера сравнивали с помощью логрангового теста. Для анализа взаимосвязи между первичной конечной точкой и исходными переменными был проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса. Результаты представлены в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Переменные с $p < 0,05$ при однофакторном анализе или с ранее заданной клинической значимостью были дополнительно протестированы с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Результаты

В совокупности 212 пациентов с НМЛЖ (медиана возраста 39,2 [29,4; 50,8] года, 65,6% мужчин) были окончательно включены в исследование после исключения 4 пациентов с ВПС, 1 — с синдромом Нунан и 1 — с болезнью Данона. Проанализированы исходные характеристики исследуемых пациентов с НМЛЖ в 2 группах: с наличием (1-я группа) и без (2-я группа) дисфункции ПЖ (табл. 1).

Дисфункция ПЖ обнаружена у 66 (31,1%) из 212 пациентов исследуемой когорты, у 146 (68,9%) — дисфункции ПЖ выявлено не было. У пациентов с дисфункцией ПЖ были симптомы более высокого ФК СН II–III NYHA ($p = 0,001$), чем у пациентов без дисфункции ПЖ, и, следовательно, они использовали больше лекарственных средств для лечения ХСН (см. табл. 1). Значимой разницы в значениях Nt-proBNP между 2 группами обнаружено не было ($p = 0,150$). Доля систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%) была достоверно выше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($p < 0,001$). У пациентов с дисфункцией ПЖ индексированные объемы левого предсердия и ЛЖ (иОЛП, иКСО ЛЖ, иКДО ЛЖ) были больше, ФВ ЛЖ и глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS

Таблица 1. Исходные клинические показатели двух групп пациентов с НМЛЖ с/без дисфункции правого желудочка
Table 1. Baseline clinical parameters of two groups of patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy with/without right ventricular dysfunction

Исходный параметр	Все пациенты с НМЛЖ, n=212	2-я группа — с дисфункцией ПЖ, n=66	2-я группа — без дисфункции ПЖ, n=146	p
Клинические характеристики				
Возраст постановки диагноза, годы	39,2 [29,4; 50,8]	40,7 [32,3; 51,9]	37,9 [28,3; 50,3]	0,369
Пол, n (%)				0,036
Ж	73 (34,4)	50 (75,8)	23 (15,8)	
М	139 (65,6)	16 (24,2)	123 (84,2)	
ФК СН NYHA, n (%)				
I	70 (33)	6 (9,1)	64 (43,8)	<0,001
II	126 (59,4)	48 (72,7)	78 (53,4)	
III	16 (7,6)	12 (18,2)	4 (2,8)	
Наличие ФП/ТП, n (%)	52 (24,5)	25 (37,9)	27 (18,5)	0,002
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	49 (23,1)	22 (33,3)	27 (18,5)	0,018
Nt-proBNP, pg/ml	1194 [780; 3421]	1350 [865; 4323]	1066 [780; 2957]	0,150
Показатели ЭхоКГ				
иОЛП, мл/м ²	40,3 [30; 56]	54,6 [43,8; 69,3]	35,6 [27,9; 48,0]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	43 [30; 54]	30 [23; 38]	50 [36; 59]	<0,001
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	71 (33,5)	41 (62,1)	30 (20,5)	<0,001
иКСО ЛЖ, мл/м ²	50,7 [29,0; 82,7]	79,4 [54,1; 104,1]	38,2 [26,6; 65,1]	<0,001
иКДО ЛЖ, мл/м ²	86,6 [67,3; 116,6]	112,7 [86,6; 139,8]	76,7 [61,9; 103,3]	<0,001
ФИП ПЖ, %	40 [33; 46]	29,5 [25; 32]	44 [40; 48]	<0,001
TAPSE, мм	17,5 [15; 20]	14 [11; 16]	19 [17; 22]	<0,001
GLS ЛЖ, %	9,4 [8; 13,1]	9 [7,8; 11]	11,1 [8,4; 17,4]	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	28 [22,5; 37]	37 [27; 47]	26 [21; 32]	<0,001
Показатели МРТ сердца				
ФВ ЛЖ, %	41 [29; 55]	32,5 [20; 40]	47,5 [33; 57]	<0,001
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	87 (41,0)	42 (63,6)	45 (30,8)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	225 [182; 315]	305 [224; 389]	213 [173; 262,5]	<0,001
ФВ ПЖ, %	49 [42; 55]	42 [25; 47]	51 [46; 58]	<0,001
ФВ ПЖ <45%, n (%)	69 (32,5)	41 (62,1)	28 (19,2)	<0,001
КДО ПЖ, мл	153 [117; 202]	208,5 [132; 248]	146 [115; 173]	<0,001
Наличие фиброза, n (%)	95 (44,8)	38 (57,6)	57 (39)	0,012
% массы фиброза	25 [5,6; 25]	25 [25; 40]	9,6 [5,2; 25]	0,001
Лечение				
БАБ	156 (73,6)	62 (93,9)	94 (64,4)	<0,001
иАПФ/БРА	82 (38,6)	35 (53)	47 (32,2)	0,004
АРНИ	49 (23,1)	26 (39,4)	23 (15,8)	<0,001
АМКР	104 (49,1)	53 (80,3)	51 (34,9)	<0,001
ИНГК-2	49 (23,1)	26 (39,4)	23 (15,8)	<0,001
Петлевые диуретики	53 (25)	34 (51,5)	19 (13)	<0,001
События и исходы				
Госпитализация по поводу прогрессирования ХСН, n (%)	63 (29,7)	36 (54,5)	27 (18,5)	<0,001
ИКД/CRT-D, n (%)	13 (6,1)	5 (7,6)	8 (5,5)	0,557
ОТС, n (%)	16 (7,5)	12 (18,2)	4 (2,7)	<0,001
Летальный исход, n (%)	4 (1,9)	3 (4,5)	1 (0,7)	0,056

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: данные представлены в виде Me (IQR) для количественных переменных и в виде n (%) для категориальных переменных. М — мужчины; Ж — женщины; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий; ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса; Nt-proBNP — N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида; иОЛП — индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка; TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца; GLS — глобальная продольная деформация ЛЖ; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка; КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; БАБ — β-блокаторы; иАПФ/БРА — антагонисты ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II; АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ИНГК-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; CRT-D — ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора; ОТС — ортотопическая трансплантация сердца.

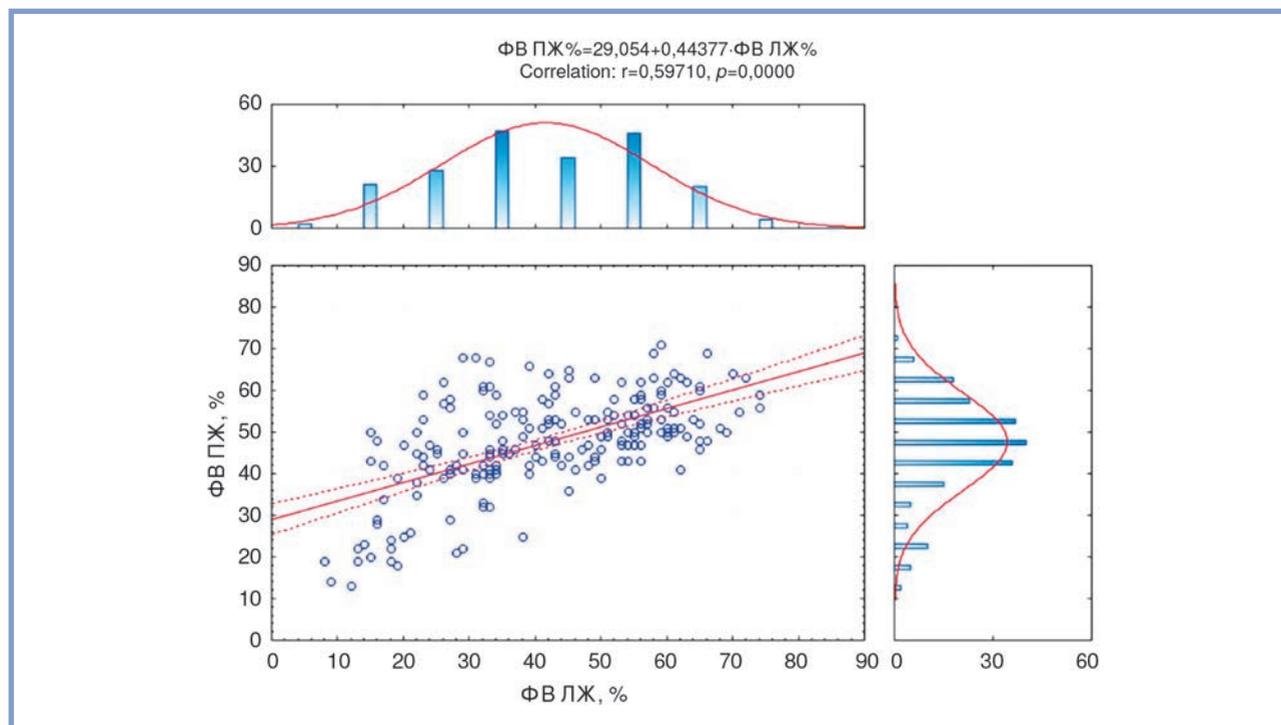


Рис. 1. Корреляция ФВ ПЖ и ФВ ЛЖ.

Fig. 1. Correlation between RV EF and LV EF.

ЛЖ) — ниже ($p < 0,001$). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в 1-й группе пациентов было значительно выше ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами 2-й группы.

По данным магнитно-резонансной томограммы сердца у пациентов 1-й группы значимо чаще регистрировались дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ $< 45\%$) и большую величину КДО ПЖ (все $p < 0,001$). Наличие фиброза миокарда и степень фиброза миокарда по результатам МРТ сердца с отсроченным контрастированием (ОК) были значимо выше у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й ($p < 0,001$). Дисфункция ПЖ преимущественно наблюдалась у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ.

По данным корреляционного анализа, ФВ ПЖ демонстрировала положительную корреляционную связь с ФВ ЛЖ с коэффициентом $r = 0,597$, $p < 0,001$ (рис. 1) и слабую отрицательную корреляционную связь со степенью фиброза миокарда с коэффициентом $r = -0,245$, $p = 0,0192$ (рис. 2), что свидетельствует о тесной межжелудочковой взаимозависимости, в результате чего ЛЖ функционирует как важный вклад в систолическую функцию ПЖ.

В течение периода наблюдения (медиана 60 [10; 106] мес) у пациентов 1-й группы с дисфункцией ПЖ чаще наблюдались неблагоприятные события (см. табл. 1): госпитализация по поводу прогрессирования ХСН [36 (54,5%) против 27 (18,5%), $p < 0,001$]; выполнение ОТС ($p < 0,001$); выше доля летальных исходов от всех причин [3 (4,5%) против 1 (0,7%), $p < 0,056$]. Таким образом, 96 (45,3%) пациентов из всей когорты достигли комбинированной конечной точки, при этом доля пациентов с дисфункцией ПЖ была значимо больше: 49 (74,2%) пациентов с дисфункцией ПЖ и 47 (32,2%) — без нее ($p < 0,001$).

Оценка выживаемости по первичной комбинированной конечной точке в зависимости от наличия или отсут-

ствия дисфункции ПЖ представлена на кривой Каплана—Мейера (рис. 3). Разница в выживаемости между пациентами с дисфункцией ПЖ и без нее была статистически значимой ($p = 0,0001$, лог-ранговый критерий).

Показано, что пациенты с дисфункцией ПЖ имели более высокий риск достижения первичной комбинированной конечной точки, чем больные без дисфункции ПЖ [отношение рисков (ОР) 2,306; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,752—3,036; $p < 0,001$].

Оценка выживаемости по вторичной комбинированной конечной точке в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции ПЖ представлена на кривой Каплана—Мейера (рис. 4). Разница в выживаемости между пациентами с дисфункцией ПЖ и без нее была статистически значимой (лог-ранговый критерий, $p = 0,0148$). На графике показано, что пациенты 1-й и 2-й групп в первые 5—6 мес не отличаются по выживаемости, а затем кривые резко расходятся, что свидетельствует о том, что пациенты с дисфункцией ПЖ достигают вторичной конечной точки за более короткий промежуток времени, чем пациенты без дисфункции ПЖ. Пациенты с дисфункцией ПЖ имели более высокий риск достижения вторичной комбинированной конечной точки, чем пациенты без дисфункции ПЖ (ОР 2,455; 95% ДИ 1,01—5,99; $p < 0,05$).

Для выявления факторов риска развития неблагоприятных событий и исходов были проанализированы исходные показатели 2 групп пациентов с НМЛЖ, достигших конца периода наблюдения первичной комбинированной конечной точки (1-я группа) и не достигших комбинированной конечной точки (2-я группа) (табл. 2).

Все представленные показатели, которые были статистически значимыми в сравнительном анализе, включены в одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

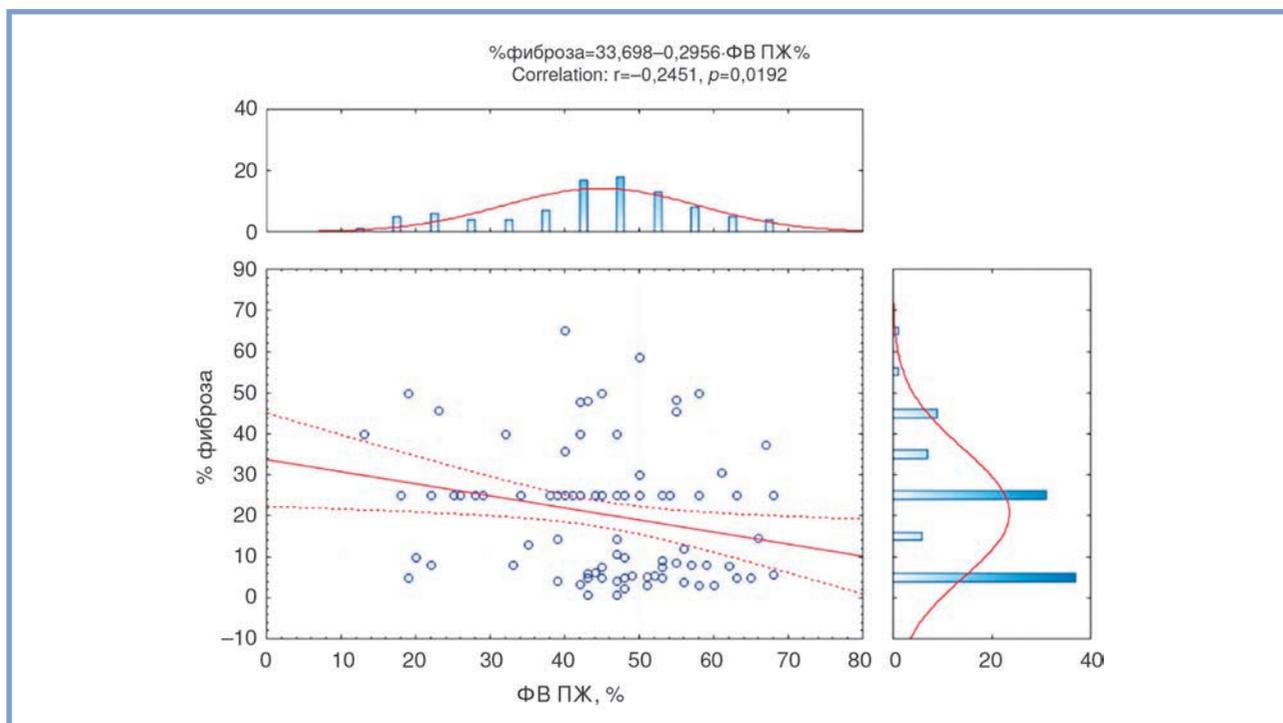


Рис. 2. Корреляция между ФВ ПЖ и степенью фиброза миокарда.
Fig. 2. Correlation between RV EF and severity of myocardial fibrosis.

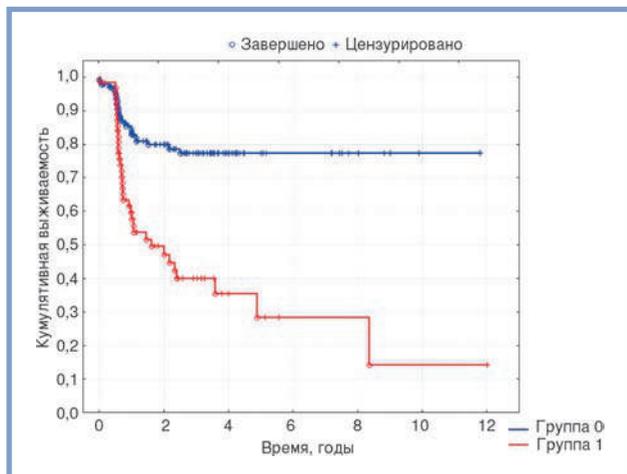


Рис. 3. Оценка выживаемости по Каплану—Мейеру в зависимости от дисфункции ПЖ.

Разница в выживаемости между пациентами с дисфункцией ПЖ и без нее была статистически значимой ($p=0,0001$, лог-ранговый критерий). 0-я группа — группа пациентов без дисфункции ПЖ; 1-я группа — группа пациентов с дисфункцией ПЖ.

Fig. 3. Kaplan—Meier survival depending on RV dysfunction.

Significant difference in survival between patients with and without RV dysfunction ($p=0.0001$, log-rank test).

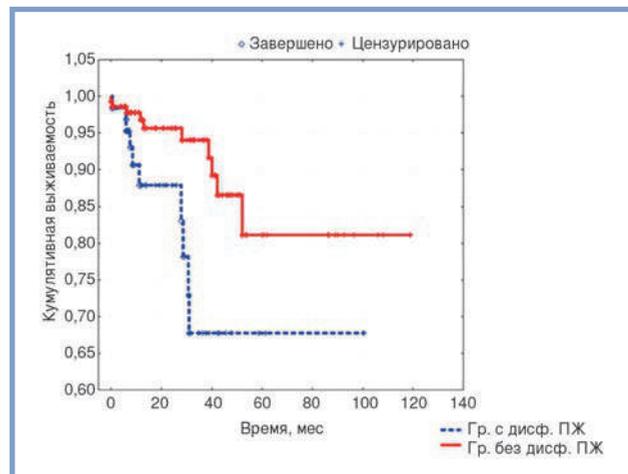


Рис. 4. Оценка выживаемости вторичной конечной точки по Каплану—Мейеру в зависимости от дисфункции ПЖ.

Разница в выживаемости между пациентами с дисфункцией ПЖ и без нее была статистически значимой (лог-ранговый критерий, $p=0,0148$).

Fig. 4. Kaplan—Meier freedom from secondary endpoint depending on RV dysfunction.

Significant difference in survival between patients with and without RV dysfunction (log-rank test, $p=0.0148$).

В однофакторном регрессионном анализе Кокса (табл. 3) факторами, ассоциированными с достижением комбинированной первичной конечной точки, было большинство анализируемых показателей.

Однако когда переменные были введены в многофакторную модель регрессии Кокса, только показатели дис-

функции ПЖ — снижение ФВ ПЖ $<45\%$ по данным магнитно-резонансной томограммы и наличие фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томограммы с ОК — были идентифицированы как независимые предикторы достижения первичной комбинированной конечной точки (табл. 4). Тогда как снижение ФИП ПЖ $<35\%$ и сни-

Таблица 2. Сравнительный анализ исходных характеристик пациентов в зависимости от достижения первичной конечной точки к концу периода наблюдения

Table 2. Analysis of baseline characteristics of patients depending on achievement of primary endpoint

Параметр	Группа с событием, n=96	Группа без события, n=116	Значение p
Возраст установки диагноза, годы	43,4 [33,9; 52,3]	35,6 [26,5; 48,6]	0,0057
Пол, n (%)			
Ж	20 (20,8)	53 (45,7)	0,0019
М	76 (79,2)	63 (54,3)	
ФК СН NYHA, n (%)			
I	2 (2,1)	68 (58,6)	<0,001
II	78 (81,3)	48 (41,4)	
III	16 (16,6)	0 (0)	
Наличие ФП/ТП, n (%)	39 (40,6)	13 (11,2)	<0,001
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	38 (39,6)	11 (9,5)	<0,001
Nt-proBNP, pg/ml	1312,5 [877; 3982]	991,5 [660; 1704,5]	0,0275
Дисфункция ПЖ, n (%)	49 (51)	17 (14,7)	<0,001
Показатели ЭхоКГ			
иОЛП, мл/м ²	54,6 [40,3; 69,3]	33,2 [27,1; 43,8]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	30 [26; 36]	53 [45; 60]	<0,001
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	64 (66,7)	7 (6)	<0,001
иКСО ЛЖ, мл/м ²	79,4 [57,2; 108]	33,2 [24,1; 46]	<0,001
иКДО ЛЖ, мл/м ²	112,8 [87,6; 147,8]	71,8 [57,8; 86,5]	<0,001
ФИП ПЖ, %	34 [28,5; 41]	43,5 [39; 48]	<0,001
TAPSE, мм	15,5 [12; 18]	19 [17; 21]	<0,001
GLS ЛЖ, %	8,8 [7,8; 9,8]	12,6 [10; 19]	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	34 [26; 43]	25 [21; 30]	<0,001
Показатели МРТ сердца			
ФВ ЛЖ, %	29 [22; 34]	53 [42; 59]	<0,001
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	73 (76)	14 (12)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	322 [246; 393]	199 [164,5; 230,5]	<0,001
ФВ ПЖ, %	42 [35; 50]	52 [47; 58]	<0,001
КДО ПЖ, мл	166 [117; 229]	145,5 [110; 179,5]	0,0100
Наличие фиброза, n (%)	57 (59,4)	38 (32,8)	<0,001
% массы фиброза	25 [10; 37,3]	8 [5; 25]	<0,001

жение ФВ ЛЖ не ассоциированы с достижением комбинированной конечной точки.

Обсуждение

Данное исследование показало, что дисфункция ПЖ присутствует у 66 (31,1%) из 212 пациентов с НМЛЖ. В предыдущих исследованиях дисфункция ПЖ установлена у 50 и 45,3% пациентов с НМЛЖ [4, 5]. Дисфункция ПЖ была ассоциирована с увеличением ФК СН NYHA, большим объемом и дисфункцией ЛЖ и более частым фиброзом миокарда, локализованного субэпикардially и интрамиокардиально, по данным магнитно-резонансной томограммы сердца с ОК. Кроме того, за период проспективного наблюдения более 3 лет бессобытийная выживаемость была значимо ниже у пациентов с дисфункцией ПЖ, которые имели значительно более короткое время для достижения первичной и вторичной конечных точек.

Несмотря на то что ПЖ анатомически и функционально отличается от ЛЖ, они тесно связаны межжелудочко-

вой взаимозависимостью, в результате чего ЛЖ функционирует как важный вклад в систолическую функцию ПЖ. Тяжелая дисфункция ЛЖ, выраженная дилатация желудочков могут привести к перегрузке давлением ПЖ (вторичная легочная гипертензия), нарушению желудочковой взаимозависимости, связанной с дисфункцией межжелудочковой перегородки и ограниченной гибкостью перикарда, а также к снижению коронарной перфузии вследствие снижения систолического давления [12, 13]. Дальнейшее развитие ремоделирования ПЖ и миокардиального фиброза [14] может привести к еще большему поражению правых отделов сердца, формируя, таким образом, порочный круг. Кроме того, дисфункция ПЖ чаще наблюдается у пациентов с ФВ ЛЖ <35%, что является критерием для имплантации ИКД с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [15]. Ассоциация дисфункции ПЖ с более низкой ФВ ЛЖ, большим объемом ЛЖ и наличием фиброза миокарда предполагает более выраженную стадию ремоделирования миокарда, включая отложение интерстициального фиброза и возникновение жизнеугрожающих желудочковых аритмий, как показано в данном исследовании.

Таблица 3. Предикторы комбинированной первичной точки
Table 3. Predictors of composite primary endpoint

Предиктор	Однофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p
Дисфункция ПЖ (1/0)	2,43 (1,62—3,64)	<0,001
Nt-proBNP	1,0 (1,0—1,0)	0,265
иОЛП, мл/м ²	1,02 (1,01—1,035)	<0,001
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	0,93 (0,92—0,95)	<0,001
ФВ ЛЖ <35% (ЭхоКГ) (1/0)	7,55 (4,83—11,81)	<0,001
иКСО ЛЖ, мл/м ²	1,02 (1,01—1,019)	<0,001
иКДО ЛЖ, мл/м ²	1,01 (1,0—1,02)	<0,001
ФИП ПЖ, %	0,952 (0,93—0,97)	<0,001
ФИП ПЖ <35%	2,92 (1,94—4,39)	<0,001
TAPSE, мм	0,91 (0,87—0,95)	<0,001
TAPSE <17 мм	4,16 (2,69—6,49)	<0,001
GLS ЛЖ, %	0,86 (0,81—0,91)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	1,03 (1,01—1,09)	<0,001
ФВ ЛЖ (МРТ), %	0,94 (0,93—0,96)	<0,001
ФВ ЛЖ <35% (МРТ) (1/0)	7,49 (4,61—12,17)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,0—1,01)	<0,001
ФВ ПЖ, %	0,96 (0,94—0,97)	<0,001
ФВ ПЖ <45% (1/0)	3,43 (2,24—5,26)	<0,001
КДО ПЖ, мл	1,00 (1,00—1,01)	0,007
Наличие фиброза (1/0)	1,02 (1,00—1,03)	0,023
% массы фиброза	1,96 (1,29—2,96)	0,002

Примечание. иКСО ЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка; иКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка.

Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, доказавшими, что снижение ФВ ПЖ независимо ассоциировано с неблагоприятными событиями, включая прогрессирование ХСН и смерть при НМЛЖ [2, 16]. Своевременная диагностика дисфункции ПЖ у пациентов с НМЛЖ позволит оптимизировать лечение ХСН с целью улучшения функции ПЖ. Стратегии лечения дисфункции ПЖ до настоящего времени остаются сложными и ограниченными. Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. [17] при правожелудочковой СН, лечение должно включать быструю оптимизацию объемного статуса, восстановление перфузионного давления и улучшение сократительной способности и ритма миокарда, а в случае рефрактерной недостаточности ПЖ — механическую поддержку кровообращения [18].

Диагностика и лечение дисфункции ПЖ всесторонне освещены в недавнем консенсусном документе Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) [18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ
Table 4. Multivariate regression analysis

Предиктор	ОР (95% ДИ)	p	β
ФВ ПЖ <45% (1/0)	3,11 (2,02; 4,79)	<0,0001	1,14
Наличие фиброза (1/0)	1,77 (1,14; 2,73)	0,0103	0,57

Оценить функцию ПЖ с помощью визуализирующих технологий нелегко из-за сложной геометрии ПЖ и отсутствия конкретных правосторонних анатомических ориентиров [5]. На сегодняшний день оценка функции ПЖ не столь систематична, как оценка левых отделов сердца, и трудно интерпретируема клиницистами. В соответствии с существующими рекомендациями функция ПЖ имеет общее прогностическое значение при ХСН, количественная оценка ПЖ обязательна [17]. Отдельное исследование [19] продемонстрировало прогностическую значимость дисфункции ПЖ при НМЛЖ в относительно небольшой когорте пациентов; в нем оценивали функцию ПЖ с помощью ЭхоКГ, которая имеет ограниченное значение в оценке ПЖ, в связи с чем применяли различные показатели и их пороговые значения. В настоящем исследовании использовали МРТ сердца, которая считается «золотым стандартом» неинвазивной оценки функции желудочков сердца. Кроме того, поскольку МРТ включала визуализацию зон отсроченного контрастирования, можно было оценить наличие и степень фиброза миокарда — еще один установленный предиктор развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий/ВСС при НМЛЖ. Это расширяет прогностические возможности МРТ сердца в оценке риска развития жизнеугрожающих аритмических событий и применения ИКД-терапии.

Заключение

Это исследование продемонстрировало, что дисфункция ПЖ преимущественно наблюдалась у пациентов с более тяжелыми симптомами ХСН и выраженным ремоделированием миокарда, включая дисфункцию ЛЖ и наличие фиброза миокарда. В ходе наблюдения дисфункция ПЖ была связана с более коротким временем достижения комбинированных конечных точек (госпитализация вследствие прогрессирования ХСН, выполнение ОТС, аритмические события с имплантацией ИКД/CRT-D и смерти от всех причин). Предикторами риска развития неблагоприятных событий у пациентов с НМЛЖ являются снижение ФВ ПЖ <45% и наличие фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томограммы с ОК.

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

- left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(6):1018-1023.
https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.008
3. Nucifora G, Aquaro GD, Masci PG, Pingitore A, Lombardi M. Magnetic resonance assessment of prevalence and correlates of right ventricular abnormalities in isolated left ventricular noncompaction. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(1):142-146.
https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.049
 4. Leung SW, Elayi CS, Charnigo RJ Jr, Syed MA. Clinical significance of right ventricular dysfunction in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(5):1123-1131.
https://doi.org/10.1007/s10554-011-9925-z
 5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003
 6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713.
https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010
 7. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, Salerno M, Teague SD, Valsangiacomo-Buechel E, van der Geest RJ, Bluemke DA. Reference ranges («normal values») for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):87.
https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3
 8. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-671.
https://doi.org/10.1136/heart.86.6.666
 9. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-105.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045
 10. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, Vidal V, Bartoli JM, Habib G, Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-1104.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595
 11. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):17.
https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1
 12. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-1731.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584
 13. Chin KM, Coghlan G. Characterizing the right ventricle: advancing our knowledge. *American Journal of Cardiology*. 2012;110(6 Suppl):3S-8S.
https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.010
 14. Farha S, Lundgrin EL, Erzurum SC. Novel therapeutic approaches to preserve the right ventricle. *Current Heart Failure Reports*. 2013;10(1):12-17.
https://doi.org/10.1007/s11897-012-0119-3
 15. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagues N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262
 16. Stämpfli SF, Donati TG, Hellermann J, Anwer S, Erhart L, Gruner C, Kaufmann BA, Gencer B, Haager PK, Müller H, Tanner FC. Right ventricle and outcome in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2020;75(1):20-26.
https://doi.org/10.1016/j.jicc.2019.09.003
 17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368
 18. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Cardiac Failure Review*. 2019;5(3):140-146.
https://doi.org/10.15420/cfr.2019.15.2
 19. Wang W, Chen W, Lin X, Fang L. Influence of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes of Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:816404.
https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.816404

Поступила 13.11.2023

Received 13.11.2023

Принята к публикации 09.01.2024

Accepted 09.01.2024

Использование дистанционного диэлектрического исследования для оптимизации терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

© А.А. СЫРХАЕВА¹, С.Н. НАСОНОВА¹, И.В. ЖИРОВ^{1,2}, М.А. ШАРИЯ^{1,3}, А.А. СКВОРЦОВ¹, М.Д. МУКСИНОВА¹, А.В. ШИРКИН¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО¹, С.К. ТЕРНОВОЙ^{1,3}

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

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического значения (ДДИ) на частоту повторных госпитализаций в течение шестимесячного наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 148 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН), разделенные на две группы: 1-ю группу — контроля ($n=74$) и 2-ю группу — применения ДДИ ($n=74$). Средний возраст в 1-й и 2-й группах составил $62\pm 9,5$ ($59—65$) и 65 ± 12 ($62—68$) лет, 79,7 и 68,9% соответственно составляли мужчины. На стационарном этапе лечения все пациенты получали терапию ОДСН согласно имеющимся рекомендациям, в дальнейшем — оптимальную медикаментозную терапию СН. Пациентам 2-й группы дополнительно проводились измерения волеического статуса посредством ДДИ в день поступления, до начала активной диуретической терапии, на 3—5-й день нахождения в стационаре (субкомпенсация) и в день выписки из стационара (компенсация), по результатам полученных данных проводилась коррекция активной мочегонной терапии. Срок наблюдения после выписки из стационара составил 6 мес.

Результаты. В группе лечения под контролем ДДИ 8 (10,8%) пациентов были расценены готовыми к выписке, основываясь на стандартных клинично-инструментальных данных, тем не менее посредством измерения ДДИ определялись признаки застоя жидкости в легких. Этим больным назначена дополнительная диуретическая терапия, что увеличило длительность госпитализации в среднем на 2 (2—2) койко-дня и привело к дополнительному снижению значений ДДИ с 38% (33—41) до 35% (31—36) ($p=0,011$). За это время вес пациентов снизился дополнительно на 2,5 (1—3,5) кг. Использование ДДИ было связано с более низкой частотой госпитализаций в течение 6 мес наблюдения по сравнению с контрольной группой (10 (14,1%) пациентов в группе применения ДДИ, 30 (40,5%) — в группе контроля, $p<0,001$).

Выводы. Результаты исследования демонстрируют перспективность метода ДДИ для использования у пациентов с ОДСН как для определения эффективности проводимой терапии, так и для выявления готовности пациента к выписке из стационара.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, повторная госпитализация, дистанционное диэлектрическое исследование.

Информация об авторах:

Сырхаева А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2943-8271>

Насонова С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>

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

Шария М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-5204>

Скворцов А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-927X>

Муксимова М.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6516-5322>

Ширкин А.В. — <https://orcid.org/0009-0004-3327-8778>

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

Терновой С.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>

Автор, ответственный за переписку: Сырхаева А.А. — e-mail: a-arturovna@list.ru

Как цитировать:

Сырхаева А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Шария М.А., Скворцов А.А., Муксимова М.Д., Ширкин А.В., Терешенко С.Н., Терновой С.К. Использование дистанционного диэлектрического исследования для оптимизации терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):71–80. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903171>

Remote dielectric sensing to optimize therapy for acute decompensation of heart failure

© A.A. SYRKHAEVA¹, S.N. NASONOVA¹, I.V. ZHIROV^{1,2}, M.A. SHARIA^{1,3}, A.A. SKVORTSOV¹, M.D. MUKSINOVA¹, A.V. SHIRKIN¹, S.N. TERESHCHENKO¹, S.K. TERNOVOY^{1,3}

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

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

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of remote dielectric sensing (ReDS) of therapy targeting the rate of readmissions throughout a 6-month follow-up.

Material and methods. The study included 148 patients with acute decompensation of heart failure (ADHF) divided into 2 groups: control group ($n=74$) and ReDS group ($n=74$). Mean age was 62 ± 9.5 (59–65) and 65 ± 12 (62–68) years, respectively. Men comprised 79.7% and 68.9% of patients, respectively. All patients received in-hospital therapy of ADHF according to available recommendations and optimal drug therapy of HF later. In the ReDS group, patients additionally underwent measurements of volemic status (ReDS) upon admission, before active diuretic therapy, 3–5 days after hospitalization (subcompensation) and at discharge (compensation). We corrected active diuretic therapy considering ReDS data. The follow-up period after discharge was 6 months.

Results. In the ReDS group, 8 (10.8%) patients were ready for discharge according to diagnostic data. However, ReDS revealed signs of pulmonary congestion. These patients received additional diuretic therapy that prolonged hospital-stay by [2–2] days and reduced ReDS values from 38% [33–41] to 35% [31–36] ($p=0.011$). Weight of patients decreased by 2,5 kg (1–3,5). ReDS was associated with lower rate of hospitalizations within 6 months compared to the control group (10 patients in the ReDS group (14.1%), 30 patients in the control group (40.5%), $p<0.001$).

Conclusion. Our results demonstrate advisability of ReDS for patients with ADHF to determine the effectiveness of therapy and patient's readiness for discharge.

Keywords: acute decompensation of heart failure, re-hospitalization, remote dielectric sensing.

Information about the authors:

Syrkhaeva A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2943-8271>

Nasonova S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>

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

Sharia M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-5204>

Skvortsov A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-927X>

Muksinova M.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6516-5322>

Shirkin A.V. — <https://orcid.org/0009-0004-3327-8778>

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

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

Corresponding author: Syrkhaeva A.A. — e-mail: a-arturovna@list.ru

To cite this article:

Syrkhaeva AA, Nasonova SN, Zhirov IV, Shariya MA, Skvortsov AA, Muksinova MD, Shirkin AV, Tereshchenko SN, Ternovoy SK. Remote dielectric sensing to optimize therapy for acute decompensation of heart failure. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):71–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903171>

Введение

В основе развития острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) лежит цепь патологических реакций с участием множества взаимосвязанных механизмов, таких как гемодинамические перегрузки на сердце, воспалительные процессы, нарушение функции почек, эндотелиальная дисфункция сосудов, окислительный стресс, приводящих как к ремоделированию, так и к повреждению структуры сердца и сосудов, кроме того, немалая роль отводится венозному застою крови [1].

Наличие гиперволемии определяет высокий процент неблагоприятных исходов в раннем периоде после выписки из стационара. Результаты опубликованных ранее исследований с использованием дополнительных методов измерения объема циркулирующей жидкости демонстрируют перегрузку объемом $1/2$ таких пациентов, что является

значимым фактором риска повторных госпитализаций [2]. Венозный застой (ВЗ) — ведущий патофизиологический механизм декомпенсации сердечной недостаточности (СН), зачастую требующий госпитализации пациента. Однако диагностирование ВЗ только на основе физического осмотра и лабораторных маркеров при отсутствии симптомов затруднительно из-за низкой чувствительности данных методов [3]. Несколько лет назад в клиническую практику была внедрена система дистанционного диэлектрического исследования (ДДИ) (ReDS, «Sensible Medical Innovations», Израиль) — устройство, которое измеряет содержание легочной жидкости в абсолютном выражении, обеспечивая объективные и воспроизводимые показатели объемного состояния. Принципы работы данного прибора хорошо известны и описаны ранее [4–6]. Нормальным считается содержание объема жидкости в легких от 20 до 35%, что подтверждено методами компьютерной томо-

графии (КТ). Показатель свыше 35% указывает на повышенное содержание жидкости. Первоначальное исследование показало значимую корреляцию между показателем ДДИ и содержанием жидкости в легких, измеренной с помощью КТ [4]. Ранее нами было проведено подобное исследование, в результате которого средний коэффициент корреляции между КТ органов грудной клетки (ОГК) и ДДИ составил $r=+0,5$; $p=0,001$ [7].

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение влияния ДДИ-ориентированной терапии на частоту повторных госпитализаций в течение 6-месячного наблюдения.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. В исследование были включены 148 человек, которые распределялись в две группы методом конвертов: 1-я группа — 74 пациента стандартной стратегии лечения со схемой выписки, основанной на текущей клинической практике, данных рентгенографии ОГК (РГ ОГК), и 2-я группа — 74 пациента со схемой выписки, основанной на целевом значении, заданном устройством, в дополнение к текущей клинической практике.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. *Критериями включения* являлись: ОДСН III–IV функционального класса (ФК), необходимость лечения внутривенными (в/в) диуретиками, особенность телосложения, подходящие для измерения волемического статуса методом ДДИ (рост от 155 до 190 см или индекс массы тела (ИМТ) от 22 до 36 кг/м², уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) ≥ 300 пг/мл). *Критериями невключения* являлись: отказ пациента от участия в исследовании, острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения, ИМТ < 22 кг/м² или > 36 кг/м², рост < 155 см или > 190 см, физическая деформация грудной клетки, повреждения, которые могли помешать правильному позиционированию датчиков, врожденные пороки сердца или внутригрудное объемное образование, приведшее к изменению анатомического строения правого легкого (декстрокардия и рак легкого), заболевания легких, способные исказить значения ДДИ.

Всем пациентам проводилась оценка стандартных лабораторных методов исследования. Для оценки прогноза и мониторинга эффективности лечения больных с ОДСН проводилось определение концентрации NT-proBNP и sST2 трижды за весь период наблюдения: при поступлении, в день выписки из стационара и через 6 мес наблюдения. Для количественного определения sST2 в сыворотке крови применялась тест-система The Presage ST2 Assay («Critical Diagnostics», BC-1065E, США). Производилось разведение образцов в 50 раз. Чувствительность тест-системы The Presage ST2 Assay составила 0,5 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвич») на анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Япония) с помощью наборов proBNP II. Диапазон

измерений NT-proBNP 5–35 000 пг/мл. Инструментальные исследования включали 12-канальную электрокардиограмму (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и среднего давления в легочной артерии (СДЛА), РГ ОГК (при поступлении и при выписке). Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) — пациенты проходили максимально возможную дистанцию за 6 мин. Появление выраженной одышки, слабости, головокружения или иного значимого клинического ухудшения давало право на прекращение теста. До начала теста и сразу после проведения комплексные физиологические измерения для оценки адаптивных реакций организма, которые включали оценку частоты сердечных сокращений, артериального давления и сатурации. С помощью 10-балльной шкалы Борга оценивалась выраженность одышки. Кроме того, для определения variability волемического статуса измерение методом ДДИ в день предполагаемой выписки выполнялось сначала в покое, а затем сразу после прохождения ТШХ. Заполнение Миннесотского опросника качества жизни (опросник КЖ) и оценка одышки по модифицированной шкале Борга на момент поступления в стационар и в динамике.

Пациентам 2-й группы дополнительно проводились измерения волемического статуса посредством ДДИ с последующей коррекцией терапии.

Начальная доза диуретической терапии составила 40 мг фуросемида. В 1-й группе коррекция дозы диуретической терапии проводилась, основываясь на клинический статус пациента. Во 2-й группе коррекция диуретической терапии осуществлялась в зависимости от показателей, полученных путем ДДИ. Терапия интенсифицировалась, если показатель ДДИ не отличался от исходного, либо ослаблялась (перевод на пероральную терапию) в случае получения динамики показателей в сторону уменьшения процентного показателя.

Измерения выполнялись в день поступления, до начала активной диуретической терапии, на 3–5-й день нахождения в стационаре (субкомпенсация) и в день выписки из стационара (компенсация), по результатам полученных данных проводилась коррекция активной мочегонной терапии.

Критериями компенсации пациента являлись улучшение клинического состояния, уменьшение степени венозного застоя по данным РГ ОГК, выраженности одышки, отсутствие отеков нижних конечностей, снижение веса и получение показателя ДДИ $< 35\%$.

Пациенты с показателем ДДИ $\leq 35\%$ выписывались в плановом порядке. Показатель ДДИ $> 35\%$ на момент предполагаемой выписки определялся как признак недостаточной компенсации СН. Таким пациентам по возможности проводились пролонгация госпитализации и усиление диуретической терапии. Ограничениями в пролонгации и интенсификации терапии являлись повышение показателя креатинина, гематокрита и значимая тенденция к гипотонии. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

Для оценки эффективности пролонгированного лечения проводилось повторное измерение веса и ДДИ.

Срок наблюдения после выписки из стационара составил 6 мес. По истечении данного срока у пациентов осуществлялся амбулаторный визит, в течение которого определялись клинический статус, частота повторных госпитализаций в стационар по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности, определялась динамика биомаркеров и выполнялись измерения ДДИ.

Статистическая обработка данных проводилась в статистической программе SPSS Statistics 23. Оценка нормальности

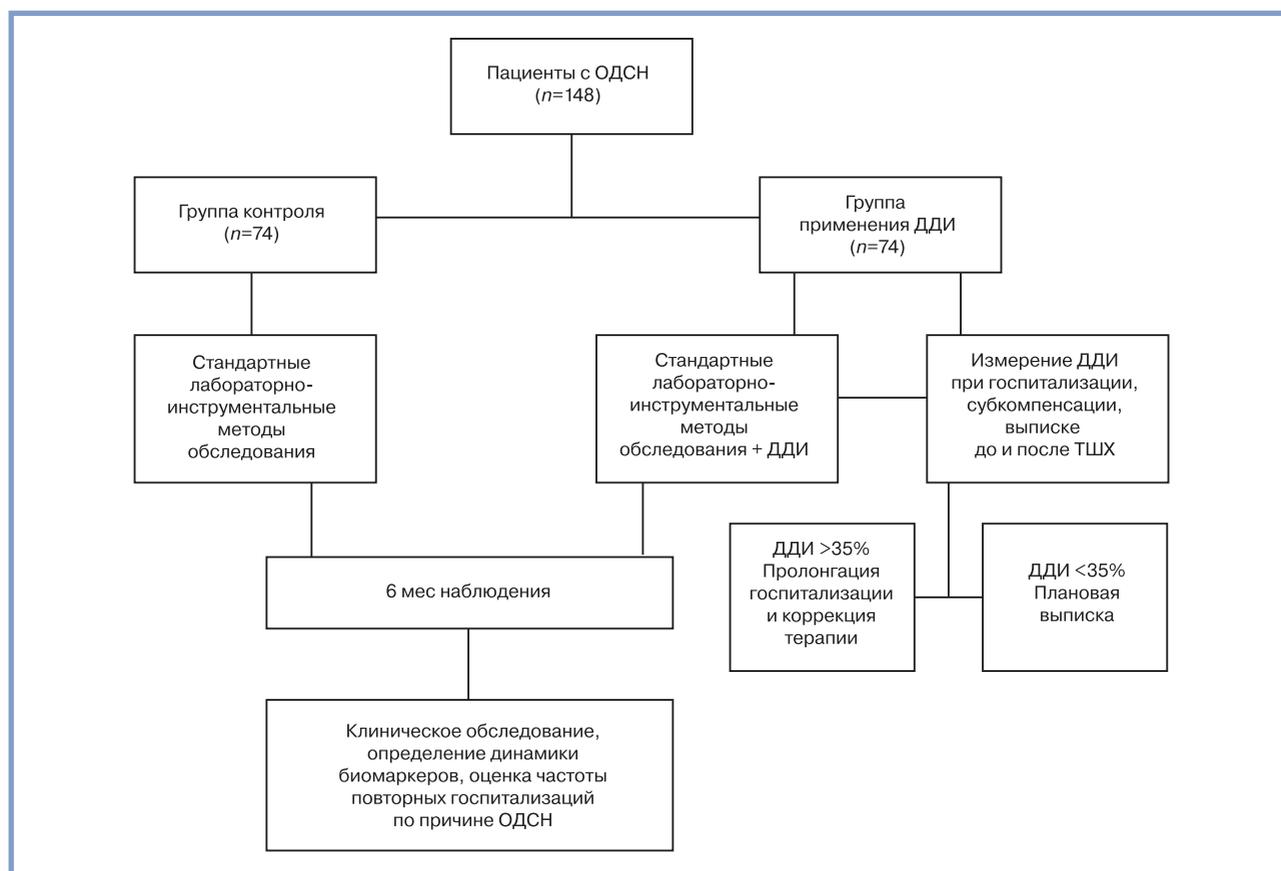


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

распределения осуществлялась по критерию Шапиро–Уилка. Описательная статистика представлена средним значением (M), стандартным отклонением (SD) и 95% доверительным интервалом (ДИ) при нормальном распределении или медианой (Me) и межквартильным размахом (25-й процентиль — Q₁; 75-й процентиль — Q₃) при распределении, отличном от нормального. Сравнение связанных совокупностей выполнялось с использованием критерия Уилкоксона, критерия Фридмана при распределении, отличном от нормального, парного t-критерия при нормальном распределении. Сравнение несвязанных совокупностей по количественным признакам проводилось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального, t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применялся точный критерий Фишера. Для оценки диагностической значимости качественных признаков при прогнозировании количественных показателей использовался метод ROC-кривых. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

На этапе отбора пациентов в исследование не смогли быть включены 20 пациентов по причине несоответствия ИМТ, аномалий грудной клетки, из-за низкого качества измерения, полученного с помощью ДДИ.

Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Все участники имели анамнез сердечной недостаточности более 12 мес. У всех пациентов выявлен венозный застой в легких по данным РГ ОГК.

Пациенты обеих групп получали сопоставимую медикаментозную терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями.

Межгрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за время нахождения в стационаре

Динамика NT-proBNP и sST2. В качестве объективного критерия оценки течения ХСН у пациентов исследовался уровень NT-proBNP в крови. При сравнении групп по уровню NT-proBNP статистически значимые различия были установлены только при выписке пациентов из стационара ($p < 0,001$). Динамика была более выраженной во 2-й группе: медианы дельты составляли 2394,5 и 1474 пг/мл, $p = 0,005$.

Сходные результаты были получены относительно уровня sST2: исходно показатель между группами не отличался, при этом группы достоверно отличались на момент выписки (медианы составляли 30,69 и 23,02 нг/мл, $p = 0,022$).

При оценке толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ, степени выраженности одышки по шкале Борг и КЖ с помощью валидированного опросника КЖ отмечалось

Таблица 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (n=148)
Table 1. Clinical, demographic and laboratory characteristics of patients (n=148)

Параметр	Группа контроля (n=74)	Группа ДДИ (n=74)	p
Возраст, годы**	62±9,5 (59–65)	65±12 (62–68)	0,164
Мужской пол, n (%)	59 (79,7)	51 (68,9)	0,187
Причина ХСН:			
ИБС n (%)	35 (47,3)	38 (51,4)	0,742
ГБ, n (%)	17 (23,15)	12 (16,2)	0,408
ДКМП, n (%)	15 (20,3)	11 (14,9)	0,518
Другое, n (%)	7 (9,5)	13 (17,6)	0,229
ФК ХСН, n (%):			
III	66 (89,2)	68 (91,9)	0,780
IV	8 (10,8)	6 (8,1)	0,780
Длительность ХСН, годы*	4,5 (3–6)	4 (1–6)	0,149
ГБ, n (%)	54 (73)	57 (77)	0,646
СД 2-го типа, n (%)	28 (37,8)	23 (31,1)	0,525
ИМ, n (%)	34 (45,9)	32 (43,2)	0,841
ФП, n (%):	54 (73)	43 (58,1)	0,148
Пароксизмальная форма, n (%)	20/54 (37)	13/43 (30,2)	0,321
Постоянная форма, n (%)	34/54 (63)	29/43 (67,4)	0,543
ФВ ЛЖ, %*	31 (27–40)	33 (27–50)	0,168
ИМТ, кг/м ² **	30,4±7,4 (28,6–32,1)	29,8±5,7 (28,5–31,1)	0,933
Вес, кг*	91 (80–105)	90 (78–103)	0,487
ВЗЛ при поступлении, n (%):	69 (93,2)	65 (87,8)	0,400
I степени	27/69 (39,1)	25/65 (38,5)	0,937
II степени	42/69 (60,9)	40/65 (61,5)	0,875
ВЗЛ при выписке, n (%):	29 (39,2)	18(24,3)	0,077
I степени	22/29 (75,9)	14/18 (73,7)	0,179
II степени	7/29 (24,1)	5/18 (26,3)	0,865

Примечание. Данные представлены как абсолютное число (%), * — Me, интерквартильный размах (Q1–Q3), ** — M±стандартное отклонение, 95% ДИ. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СД — сахарный диабет; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; ВЗЛ — венозный застой в легких.

улучшение данных показателей в обеих группах, однако преимущества какой-либо группы выявлено не было ($p>0,005$).

Динамика веса. Во время проводимой активной диуретической терапии все пациенты вели дневник контроля веса и диуреза. В обеих группах отмечалось значимое снижение веса во время лечения, однако достоверной межгрупповой разницы выявлено не было ($p>0,005$) (рис. 2).

При сравнении групп по длительности госпитализации койко-день составил 12 (9–15) во 2-й группе и 11 (8–13) в 1-й группе ($p=0,126$), однако при сравнении длительности диуретической терапии выявлена статистически значимая разница: так, пациенты во 2-й группе подвергались более длительной диуретической терапии — 5 [4–8] дней; 4 [3–6] дня — в 1-й группе ($p=0,008$). Средняя доза активной диуретической терапии не различалась и составила 40 [40–80] мг в 1-й группе и 40 [40–60] мг во 2-й группе ($p=0,202$).

При оценке динамики показателей ДДИ до и после ТШХ получены следующие результаты. В день предполагаемой выписки пациентам проводилось измерение ДДИ сначала в покое, а затем после субмаксимальной физической нагрузки — ТШХ. Значения ДДИ $>35\%$ были определены как признаки недостаточной компенсации СН. Таким пациентам проводились пролонгация и усиление диуретической терапии в условиях стационара.

Таким образом, значения ДДИ в день планируемой выписки до проведения ТШХ составляли 34% [29–36], после прохождения ТШХ — 33% [29–36], статистически значимых изменений получено не было. Однако при анализе значений ДДИ в зависимости от группы (ДДИ более и менее 35%) были получены статистически значимые результаты.

У пациентов, у которых показатель ДДИ был $<35\%$, среднее значение составляло 32% [27–34], у пациентов с ДДИ $>35\%$ — 38% [36–40], $p<0,001$. После прохождения ТШХ в группе пациентов $<35\%$ значения ДДИ уменьшились до 31% [28–34], тогда как в группе ДДИ $>35\%$ значения ДДИ не изменились — 38% [36–40], $p<0,001$.

Данные результаты могут говорить о том, что для таких больных необходимо планировать более частые визиты для проведения ДДИ с целенаправленным постгоспитальным наблюдением и возможной коррекцией терапии.

Во время пребывания в стационаре во 2-й группе проводилась коррекция мочегонной терапии под контролем показателей ДДИ. Измерения показателя ДДИ выполнялись в день поступления, на 3–5-й день пребывания в стационаре и к моменту выписки из стационара, в большинстве случаев динамика данных показателей расценена как удовлетворительная (снижение показателя ДДИ от исходного). В случае неудовлетворительной динамики произво-

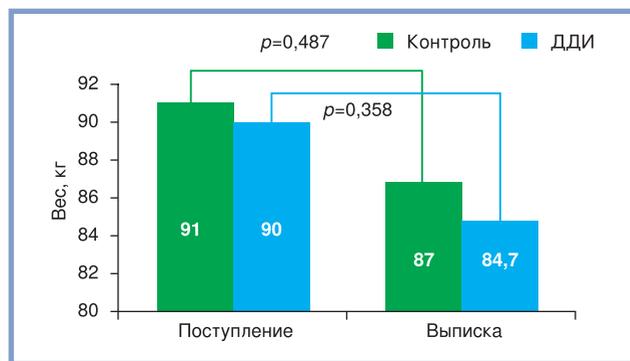


Рис. 2. Динамика веса. Данные представлены как Ме.

Fig. 2. Weight dynamics. Data are presented as medians.

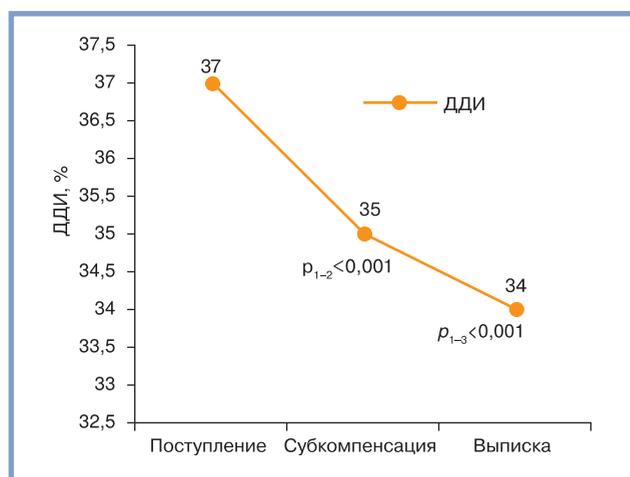


Рис. 3. Динамика ДДИ. Данные представлены как Ме.

Fig. 3. ReDS dynamics. Data are presented as medians.

дилась коррекция диуретической терапии. Положительной динамикой считалось уменьшение процентного показателя ДДИ от исходного, в зависимости от первичного результата и тяжести состояния пациента. Медианное значение ДДИ при поступлении составило 37% [34–40]. При оценке динамики показателей ДДИ отмечалось статистически значимое снижение ($p < 0,001$) в процессе лечения, в стационаре на 3–5-е сутки (при достижении субкомпенсации) (медианы составляли 37 и 35% соответственно, $p < 0,001$), при сравнении исходного показателя и показателя при выписке (медианы составляли 37 и 34% соответственно, $p < 0,001$) (рис. 3).

Нами также были проанализированы соотношение показателей ДДИ и степень выраженности венозного застоя по данным традиционной РГ ОГК. Так, при сравнении пациентов 2-й группы в зависимости от степени венозного застоя в легких (ВЗЛ) при поступлении по показателю ДДИ были установлены статистически значимые различия ($p = 0,033$). Показатель ДДИ при ВЗЛ2 был существенно выше, чем при ВЗЛ1 (медианы составляли 38 и 35% соответственно).

В группе лечения под контролем ДДИ 8 (10,8%) пациентов, основываясь на стандартных клинико-инструментальных данных, были расценены как готовые к выписке, тем не менее посредством измерения ДДИ определялись

Таблица 2. Соотношение показателей ДДИ и степень выраженности венозного застоя по данным РГ ОГК

Table 2. ReDS indicators and severity of venous congestion according to chest X-ray data

Показатель	ВЗЛ1		ВЗЛ2		p
	Ме	Q ₁ –Q ₃	Ме	Q ₁ –Q ₃	
ДДИ, %	35	29–37	38	35–41	0,033

Примечание. Данные представлены как Ме, интерквартильный размах (Q₁–Q₃).

признаки застоя жидкости в легких. Данным пациентам назначена дополнительная диуретическая терапия (фуросемид 40 [40–40] мг), что увеличило длительность госпитализации в среднем на 2 (2–2) койко-дня и привело к дополнительному снижению значений ДДИ с 38% (33–41) до 35% (31–36) ($p = 0,011$). За это время вес пациентов снизился дополнительно на 2,5 (1–3,5) кг.

За 6 мес наблюдения по причине ОДСН повторно госпитализировались 40 (27,6%) пациентов в обеих группах, причем 10 (14,1%) — во 2-й группе и 30 (40,5%) — в 1-й группе, различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

За весь период наблюдения умерли 16 (10,8%) пациентов, поровну в обеих группах. Во 2-й группе 3 (4,1%) пациента умерли во время госпитализации, в 1-й группе все 8 (10,8%) — в период после выписки из стационара.

Кроме того, отдельного внимания заслуживает анализ судьбы пациентов, чьи показатели ДДИ на момент выписки из стационара требовали пролонгации и усиления мочегонной терапии и выписка которых была отложена. Так, данные больные ($n = 8$) чаще остальных госпитализировались повторно [4 (50%) против 6 (9,5%)], различия были статистически значимыми ($p = 0,01$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что определение волеями с применением ДДИ позволяет выявить наиболее тяжелых больных, что подтверждается более частыми декомпенсациями в этой когорте. Следует также отметить, что это позволяет стратифицировать пациентов в группы с необходимостью более частого наблюдения после их выписки.

Средний показатель ДДИ через 6 мес у пациентов со значением ДДИ выше нормы при выписке (36 и более), $n = 21$, в среднем составил 36 ± 5 (95% ДИ 34–39) по сравнению с пациентами, у которых показатель ДДИ составлял 35 и менее при выписке, $n = 48$, в среднем составил 30 ± 6 (95% ДИ 28–32), различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Межгрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей через 6 мес после выписки из стационара

Динамика NT-proBNP и sST2. Различия уровня NT-proBNP при поступлении и через 6 мес наблюдения между группами были статистически незначимыми ($p = 0,061$). Статистически незначимые результаты были получены при сравнении групп и относительно уровня sST2 ($p = 0,560$) (рис. 4).

Статистически значимые отличия получены при сравнении результатов КЖ: показатель через 6 мес наблюдения в 1-й группе составил 24 (12–33) балла, во 2-й группе — 12 (10–19) баллов ($p = 0,003$). При оценке толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ и степени выраженности одышки по шкале Борг преимущественно какой-либо группы выявлено не было ($p > 0,005$).

Таблица 3. Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за весь период наблюдения
Table 3. Within-group dynamics of clinical, laboratory and instrumental indicators throughout the entire follow-up period

Показатель	1-я группа			p
	Этапы наблюдения			
	исходно	выписка	через 6 мес	
NT-proBNP, пг/мл*	2688 (1447—5019)	2461 (1990—4552)	1838 (905,7—2865)	p<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p _{1,2} =0,258 p _{2,3} <0,001
sST2, нг/мл*	50,64 (16,87—61,58)	30,69 (18,64—58,43)	23,73 (15,46—34,41)	p ₁₋₃ =0,006
Гематокрит, %	43,3 (40,5—46,4)	43,9 (40,2—48)	—	0,045
Креатинин, мкмоль/л	99,2 (79—118,5)	101,2 (82,2—117)	—	0,005
Вес, кг*	91 (80—105)	87 (77—100)	—	p<0,001
Борг, балл*	4 (2—5)	2 (2—4)	1 (0—2)	p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{2,3} <0,001 p _{1,2} =0,185
ТШХ, м**	213 (125—320)	432±97 (398—467)	452±90 (418—486)	p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{2,3} <0,001 p _{1,2} =0,008
Миннесотский опросник, балл*	48 (31—59)	26 (9—44)	24 (12—33)	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{1,2} <0,001
ДДИ, %	37 (34—40)	34 (29—36)	32 (27—36)	p<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₆ <0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4: NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

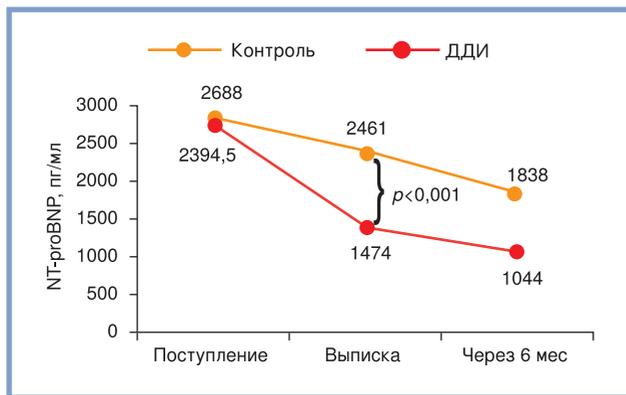


Рис. 4. Динамика NT-proBNP.

Данные представлены как Me, интерквартильный размах (Q₁–Q₃).

Fig. 4. Dynamics of NT-proBNP.

Data are presented as Me and interquartile range (Q₁–Q₃).

Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за все время наблюдения представлена в табл. 3, 4.

Обсуждение

В ранее опубликованных исследованиях показано наличие остаточного венозного застоя при выписке из стационара практически у 1/2 пациентов с ОДСН [2]. Это может свидетельствовать о неполном достижении эво-

люмии в процессе госпитализации, что в свою очередь может объяснять повышенный риск повторных госпитализаций у данной категории пациентов. В связи с чем представляет интерес оценка волемического статуса методами количественного определения степени волемии на момент выписки. Одним из таких подходов является использование технологии диэлектрического исследования, позволяющей неинвазивно оценивать содержание жидкости в легких.

В ранее проведенных исследованиях показана значимая корреляция между показателями ДДИ и содержанием жидкости в легких, измеренной с помощью КТ (p=0,90) [4]. Ранее нами было проведено подобное исследование, в результате которого средний коэффициент корреляции между КТ ОГК и ДДИ составил r=+0,5; p=0,001 [7]. Наиболее вероятно, расхождение в получении данных связано с тем, что в исследовании О. Amig и соавт. [4] значения уровня жидкости по данным компьютерной томограммы затем корректировали в соответствии со средним объемом легких, полученным путем спирометрии, чтобы нивелировать вариабельность объема воздуха в легких во время задержки дыхания пациентом, что не учитывалось в нашей работе.

В 2021 г. опубликована работа, в которой D. Bensimhon и соавт. [8] провели исследование, поставив перед собой цели: определить долю пациентов, у которых при выписке по стандартным критериям все еще наблюдался остаточный застой, несмотря на клиническое улучшение, и оценить частоту повторных госпитализаций в зависимости от значения ДДИ на момент выписки пациентов. Стоит отметить, что в качестве отрезного значения были взяты более высокие значения — ДДИ <39%, тогда как в нашем иссле-

Таблица 4. Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за весь период наблюдения

Показатель	2-я группа			p
	Этапы наблюдения			
	исходно	выписка	через 6 мес	
NT-proBNP, пг/мл*	2394,5 (757,6—4755,5)	1474 (638,7—2638,5)	1044 (472,7—2242,5)	p=0,002 p _{1,2} =0,005 p ₁₋₃ =0,001
sST2, нг/мл*	51,01 (25,49—61,99)	23,02 (10,68—34,95)	21,15 (14,88—34,28)	p<0,001 p ^{1,2} <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{2,3} =0,602
Гематокрит, %	42,8 (38—44,4)	43,2 (40,3—45,8)	—	p=0,009
Креатинин, мкмоль/л	93,3 (69,7—113)	97,8 (77,1—120,7)	—	p<0,001
Вес, кг*	90 (78—103)	84,7 (75—99,2)	—	p<0,001
ТШХ, м*	241 (156—319)	315 (275—400)	410 (335—440)	p<0,001
Борг, балл*	5 (2—6)	2 (2—3)	1 (0—1)	p<0,001
Миннесотский опросник, балл*	43 (34—66)	25 (20—41)	12 (10—19)	p<0,001

довании придерживались значений, первоначально заявленных устройством, — <35%. Таким образом, при анализе первичной конечной точки у 32% пациентов, которым запланирована выписка, значения ДДИ были 39% и выше, еще у 12% пациентов значения находились в пределах 36—38%, т.е. выше нормального диапазона 20—35%.

В нашем исследовании к моменту предполагаемой выписки 8 (10,8%) пациентов, основываясь на стандартных клинико-инструментальных данных, расценены как готовые к выписке, тем не менее посредством измерения ДДИ определены признаки застоя жидкости в легких, в связи с чем больным была назначена дополнительная диуретическая терапия (фуросемид 40 [40—40] мг), что увеличило длительность госпитализации в среднем на 2 (2—2) койко-дня и привело к дополнительному снижению значений ДДИ с 38% (33—41) до 35% (31—36) (p=0,011).

При анализе вторичных конечных точек в течение 30 дней повторно были госпитализированы 4,2% пациентов в группе сравнения и 1,7% — в основной группе (p=0,44) через 30 дней наблюдения, через 90 дней доли госпитализаций составили 12,5 и 16,7% соответственно (p=0,54).

В нашем исследовании процент повторно госпитализированных пациентов был существенно выше: за 6 мес наблюдения по причине СН повторно госпитализировались 40 (27,6%) пациентов, 10 (14,1%) — во 2-й группе и 30 (40,5%) — в 1-й группе, различия были статистически значимыми (p<0,001). Что, вероятнее всего, обусловлено более длительным периодом наблюдения.

Среди пациентов, у которых значение ДДИ составило ≥39% и которым была усилена мочегонная терапия, не было ни одной госпитализации в течение 30 дней, в группе сравнения процент повторно госпитализированных составил 11,8 (p=0,13). При анализе 3-месячного наблюдения уровень повторной госпитализации составил 9,1 и 23,5% в основной и контрольной группах (p=0,33).

В данном исследовании мы также проанализировали дальнейшую судьбу тех пациентов, чьи показатели ДДИ на момент выписки из стационара требовали пролонгации и усиления мочегонной терапии. Так, данные пациенты (n=8) чаще остальных госпитализировались повторно [4 (50%) против 6 (9,1%)] (p=0,01). Наиболее вероятно,

что ДДИ может помочь выявить более тяжелых больных с повышенным риском повторных госпитализаций. Возможно проведение дальнейших исследований для таких пациентов с запланированными более частыми визитами для проведения ДДИ, с целенаправленным постгоспитальным наблюдением. Кроме того, тяжесть пациентов также подтверждается и госпитальной смертностью, которая была во 2-й группе.

Среди больных, у которых ДДИ был <39%, процент повторной госпитализации через 30 и 90 дней составил 1,25 и 13,75, в то время как пациенты с ДДИ 39% и выше составили 7,1 и 17,9% (p=0,1 и p=0,6). Это подтверждает тот факт, что пациенты с повышенными показателями ДДИ подвержены более частым госпитализациям.

В нашем исследовании при сравнении частоты госпитализаций по всем причинам после выписки в зависимости от показателя ДДИ выше нормы при выписке (36% и более) не было получено статистически значимых различий (p=0,159).

Интересным результатом нашей работы явился тот факт, что при проведении ДДИ после ТШХ отмечалось изменение значений в зависимости от групп пациентов; при ДДИ более и менее 35% были получены статистически значимые результаты. У пациентов в группе ДДИ >35% значения ДДИ не менялись от исходных, тогда как у пациентов в группе ДДИ <35% — становились еще меньше после прохождения ТШХ.

Критерий компенсации, по данным ДДИ, — 35% в покое. В случае увеличения показателя ДДИ после прохождения ТШХ можно было судить о неполной компенсации состояния пациента. О чем свидетельствуют и полученные нами результаты: в группе с показателем ДДИ <35% после прохождения ТШХ показатель уменьшился, что говорит о полной компенсации пациента, а в группе с показателем ДДИ >35% показатель не изменился от исходного.

В доступной нам литературе подобных результатов не описано. Выявленные изменения могут говорить о высокой чувствительности метода ДДИ к изменяющейся гемодинамике во время физической нагрузки и давать дополнительную информацию о том, что для таких пациентов необходимо планировать более частые визиты для проведения

ДДИ с целенаправленным постгоспитальным наблюдением и возможной коррекцией терапии.

Отдельно хочется отметить пациентов, которым не удалось провести ДДИ по причине несоответствия ИМТ (у пациентов с повышенным ИМТ чаще наблюдается ложноположительный результат, тогда как у пациентов с кахексией — ложноотрицательный). Т. Izumida и соавт. [9] попытались выяснить взаимосвязь между показателями ДДИ и ИМТ. Исследование показало, что пациенты с недостаточным весом имели значительно более низкие индексированные значения ДДИ по сравнению с другими группами, подчеркивая, что ДДИ может недооценивать застой в легких у людей с недостаточным весом. В группе недостаточного веса среднее значение нормированного показателя ДДИ составило 21,3% (19,1; 23,8). Это было значительно ниже, чем у пациентов с нормальным весом — 25,7% (21,0; 29,5), избыточным весом — 25,7% (20,3; 31,0) и ожирением — 28,0% (21,1; 34,0). Определения между заключениями были статистически значимыми ($p < 0,001$). Что также подтверждается и нашей выборкой, по причине чего мы не смогли включить данных пациентов в исследование.

Необходимо отметить, что при попытке проведения ДДИ у 6 больных получено низкое качество измерения, несмотря на все допустимые параметры пациентов (нормальный ИМТ, отсутствие заболевания легких, которые могли бы исказить возможность получения результатов).

В нашем исследовании мы также впервые предприняли попытку проанализировать взаимосвязь между показателями ДДИ и степенью проявления ВЗЛ и получили следующие статистически значимые признаки ($p = 0,033$): значение ДДИ при II степени ВЗЛ было значительно выше, чем при I степени. Медианные показатели ДДИ составили 38 и 35% соответственно при II и I степенях ВЗЛ. Таким образом, чем выше была степень ВЗЛ в легких при РГ ОГК, тем выше были значения показателя ДДИ. Это может свидетельствовать об адекватной оценке ДДИ тяжести ВЗЛ по сравнению с данными традиционного метода.

Кроме того, следует отметить, что существует отрезной показатель значения ДДИ, заданный производителем — 35%, ориентируясь на который, мы может говорить о наличии или отсутствии застоя в легких у пациентов. Однако при работе с прибором нужно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента. Необходимо принимать во внимание, что ДДИ основан на определении диэлектрических свойств ткани, и данные диэлектрические свойства могут различаться. Невозможно твердо утверждать о том, что показатель 35% является отрезным значением исключения венозного застоя в легких, например у пациентов с пневмосклерозом или эмфиземой легких. С нашей точки зрения, наиболее актуальной является оценка ДДИ в динамике у каждого отдельно взятого пациента. В связи с чем во время корректировки лечения под контролем ДДИ мы ориентировались на самый первый, исходный показатель ДДИ пациента и, опираясь на него, проводили коррекцию терапии. Таким образом, принятие решения о достижении компенсации/субкомпенсации явлений ОДСН необходимо принимать на основании комплексного подхода, учитывая клинический статус пациента, данные ДДИ, рентгенографию органов грудной клетки.

В нашем исследовании выявлено, что использование метода ДДИ для контроля эффективности терапии по срав-

нению с контрольной группой приводит к снижению уровня NT-проBNP и количеству повторных госпитализаций через 6 мес наблюдения. Наиболее вероятно, полученные данные можно объяснить не столько пролонгацией госпитализации у малой части пациентов, сколько более тщательной коррекцией терапии (активной мочегонной терапии, квадротерапии ХСН) во время нахождения пациентов в стационаре.

Ограничением данного исследования явился тот факт, что исходно в критерии исключения не вошли такие заболевания легких, как пневмосклероз, эмфизема легких, что, вероятно, искажает полученный показатель ДДИ. Кроме того, особым интересом могло бы быть сопоставление данных ЭхоКГ и ДДИ, что планируется сделать в будущих исследованиях.

Заключение

Застойные явления — наиболее частая причина декомпенсации СН, они являются причиной повторных госпитализаций, ускорения прогрессирования заболевания и ухудшения прогноза. Поэтому оценка тяжести застоя, мониторинг его течения во время лечения и раннее выявление субклинического застоя после выписки являются важными задачами ведения пациентов с СН. В дополнение к традиционным инструментам визуализации, среди которых центральную роль играют РГ ОГК и ЭхоКГ, большое количество данных подтверждает ценность ДДИ легких.

Цель данного исследования заключалась в применении метода ДДИ для оценки волемического статуса пациентов с острой СН на момент выписки и изучения влияния ДДИ-ориентированной терапии на частоту повторных госпитализаций. Мы обнаружили, что у 8 (10,8 %) пациентов оставались признаки застоя в легких, определявшегося как ДДИ > 35%, на момент предполагаемой выписки из стационара. При увеличении длительности мочегонной терапии на 2 (2—2) койко-дня у данных больных отмечалось улучшение волемического статуса, о чем свидетельствовала средняя потеря веса на дополнительные 2,5 (1—3,5) кг. Показано, что пациенты в группе контроля подвержены более высокому риску повторных госпитализаций — $n = 30$ (40,5%), по сравнению с пациентами, которым проводилось ДДИ, — $n = 10$ (14,1%) ($p < 0,001$). Таким образом, ведение пациентов с применением ДДИ-ориентированной терапии было связано со значительно меньшим количеством повторных госпитализаций в течение 6 мес. Кроме того, ДДИ может являться инструментом, способным выявить тяжесть состояния пациентов с СН.

Участие авторов:

Сыркаева А.А., Насонова С.Н., Муксинова М.Д., Ширкин А.В. — концептуализация, разработка методологии и содержания рукописи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи. Жиров И.В., Шария М.А., Скворцов А.А., Терещенко С.Н., Терновой С.К. — научное руководство исследования, формулирование идеи, проверка и утверждение рукописи.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терешенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., Николаева О.А., Ледяхова М.В. Патопфизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? *Российский кардиологический журнал*. 2016;9:52-64. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Nasonova SN, Nikolaeva OA, Ledyakho-va MV. Pathophysiology of acute heart failure. Whats new? *Russian Journal of Cardiology*. 2016;9:52-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>
2. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB, Rogers JG. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(3):182-189. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.11.012>
3. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G; European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(5):423-433. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq045>
4. Amir O, Rappaport D, Zafrir B, Abraham WT. A novel approach to monitoring pulmonary congestion in heart failure: initial animal and clinical experiences using remote dielectric sensing technology. *Congestive Heart Failure*. 2013;19(3):149-155. <https://doi.org/10.1111/chf.12021>
5. Amir O, Azzam ZS, Gaspar T, Faranesh-Abboud S, Andria N, Burkhoff D, Abbo A, Abraham WT. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:841-846. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.323>
6. Wang JR, Sun BY, Wang HX, Pang S, Xu X, Sun Q. Experimental study of dielectric properties of human lung tissue in vitro. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2014;34(6):598-604. <https://doi.org/10.5405/jmbe.1774>
7. Сырхаева А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Халилова У.А., Ширкин А.В., Шария М.А., Терешенко С.Н. Возможности инструментального определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):769-775. Syrkhayeva AA, Nasonova SN, Zhiron IV, Khalilova UA, Shirkin AV, Shariya MA, Tereshchenko SN. Possibilities of instrumental determination of volemic status in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(9):769-775. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202375>
8. Bensimhon D, Alali SA, Curran L, Gelbart E, Garman DWV, Taylor R, Chase P, Peacock WF. The use of the reds noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: A pilot study. *Heart Lung*. 2021;50(1):59-64. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.07.003>
9. Izumida T, Imamura T, Nakagaito M, Onoda H, Tanaka S, Ushijima R, Fujioka H, Kakeshita K, Kinugawa K. Association Between Remote Dielectric Sensing and Body Mass Index. *International Heart Journal*. 2023;64(5):865-869. <https://doi.org/10.1536/ihj.23-191>

Поступила 09.04.2024

Received 09.04.2024

Принята к публикации 05.07.2024

Accepted 05.07.2024

Медикаментозная терапия пациентов с инфарктом миокарда на госпитальном этапе в Российской Федерации по данным регистра РЕГИОН-ИМ. Соответствие клиническим рекомендациям

© Ю.К. РЫТОВА¹, Р.Г. ГУЛЯН¹, Р.М. ШАХНОВИЧ¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО¹, А.Д. ЭРЛИХ², Д.В. ПЕВЗНЕР¹, М.Г. МНАЦАКАНЯН¹, Ю.И. ЗАТОЛОЦКАЯ³, А.Р. АНОХИНА⁴, Я.А. ДУБРОВСКАЯ⁵, Н.В. СТЕПАНОВА⁶, М.И. СОТНИКОВА⁷, В.С. АНОХИНА⁸, Ю.В. ЛОЗИНСКАЯ⁹, О.А. ДОРОНКИНА¹⁰, И.В. ВАЙНШТЕЙН¹¹, Н.В. КРАПОВИЦКАЯ¹², С.А. БОЙЦОВ¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³БУ ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия;

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

⁵ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия;

⁶ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №2 — центр экстренной медицинской помощи» Минздрава Республики Саха (Якутия), Якутск, Россия;

⁷ГБУЗ Орловской области «Ливенская центральная районная больница», Ливны, Россия;

⁸ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск, Россия;

⁹ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Владимирской области», Владимир, Россия;

¹⁰ГБУЗ Владимирской области «Центральная городская больница города Коврова», Ковров, Россия;

¹¹ГУЗ «Краевая больница №3», Забайкальский край, Россия;

¹²КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. О.В. Владимировича», Хабаровск, Россия

Резюме

Цель исследования. Проанализировать особенности медикаментозной терапии пациентов со инфарктом миокарда (ИМ) в Российской Федерации на госпитальном этапе на основании данных регистра РЕГИОН-ИМ, оценить соответствие назначаемой терапии действующим клиническим рекомендациям.

Материал и методы. РЕГИОН-ИМ (Российский рЕГИстр Острого иНфаркта миокарда) — многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 10 884 пациента [7631 — ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и 3253 — без подъема сегмента ST (ИМбпST)]. Данные о медикаментозной терапии на госпитальном этапе были получены у 10 568 больных.

Результаты. Ацетилсалициловая кислота назначалась 94% пациентов, включенных в исследование, двойная антитромбоцитарная терапия — 93%, клопидогрел — 57%, тикагрелор — 41%. Прасугрел был назначен всего 32 пациентам. Тройную антитромботическую терапию в виде сочетания перорального антикоагулянта с ацетилсалициловой кислотой и одним из ингибиторов P2Y12 получали всего 9,7% пациентов. Парентеральные антикоагулянты назначены 74,2% пациентам с ИМпST и 73% — с ИМбпST. Наиболее часто назначаемым препаратом, независимо от типа ИМ и стратегии реперфузии, был нефракционированный гепарин, второй по частоте — эноксапарин. Фондапаринукс получали лишь 1,9% пациентов из группы консервативного лечения ИМпST и 8,2% — среди всех пациентов с ИМбпST. Статины в ходе госпитализации назначены 96% пациентов, эзетемиб — только 46 (0,44%), фенофибрат принимали 0,02%, ингибиторы рецепторов PCSK9 в стационаре не применялись. Бета-адреноблокаторы назначены 91,8% пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина — 76 и 9% соответственно.

Заключение. По данным регистра РЕГИОН-ИМ, в РФ отмечается высокая частота назначения всех групп лекарственных препаратов с доказанной эффективностью. Тем не менее сохраняется резерв для увеличения частоты назначения более мощных и эффективных ингибиторов P2Y12 — тикагрелора и прасугрела, парентеральных антикоагулянтов с доказанным преимуществом — эноксапарина и фондапаринукса. У пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, несмотря на терапию статинами или когда очевидно, что монотерапии статинами будет недостаточно для достижения целевых значений уровня холестерина, следует рассматривать возможность раннего применения эзетемива и/или ингибиторов PCSK9.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; медикаментозная терапия инфаркта миокарда.

Информация об авторах:

Рытова Ю.К. — <https://orcid.org/0000-0002-0967-0962>

Гулян Р.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3629-6192>

Шахнович Р.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>

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

Эрлих А.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-0607-2673>

Певзнер Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>

Мнацаканян М.Г. — <https://orcid.org/0009-0008-6585-1806>

Затолоцкая Ю.И. — <https://orcid.org/0009-0009-0022-1392>

Анохина А.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-9528-762X>

Дубровская Я.А. — <https://orcid.org/0009-0009-5929-0552>

Степанова Н.В. — <https://orcid.org/0009-0003-5046-8541>

Сотникова М.И. — <https://orcid.org/0009-0003-4572-9540>

Анохина В.С. — <https://orcid.org/0009-0000-6995-5508>

Лозинская Ю.В. — <https://orcid.org/0009-0009-4156-907X>

Доронкина О.А. — <https://orcid.org/0009-0006-5634-2781>

Вайнштейн И.В. — <https://orcid.org/0009-0001-7659-068X>

Краповицкая Н.В. — <https://orcid.org/0009-0005-4179-0330>

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

Автор, ответственный за переписку: Рытова Ю.К. — rytova_julia@mail.ru

Как цитировать:

Рытова Ю.К., Гулян Р.Г., Шахнович Р.М., Терешенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Мнацакян М.Г., Затолоцкая Ю.И., Анохина А.Р., Дубровская Я.А., Степанова Н.В., Сотникова М.И., Анохина В.С., Лозинская Ю.В., Доронкина О.А., Вайнштейн И.В., Краповицкая Н.В., Бойцов С.А. Медикаментозная терапия пациентов с инфарктом миокарда на госпитальном этапе в Российской Федерации по данным регистра РЕГИОН-ИМ. Соответствие клиническим рекомендациям. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):81–91. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903181>

In-hospital therapy for myocardial infarction in the Russian Federation according to the REGION-IM registry: compliance with clinical guidelines

© YU.K. RYTOVA¹, R.G. GULYAN¹, R.M. SHAKHNOVICH¹, S.N. TERESCHENKO¹, A.D. ERLIKH², D.V. PEVZNER¹, M.G. MNATSAKANYAN¹, YU.I. ZATOLOTSKAYA³, A.R. ANOKHINA⁴, Y.A. DUBROVSKAYA⁵, N.V. STEPANOVA⁶, M.I. SOTNIKOVA⁷, V.S. ANOKHINA⁸, YU.V. LOZINSKAYA⁹, O.A. DORONKINA¹⁰, I.V. WEINSTEIN¹¹, N.V. KRAPOVITSKAYA¹², S.A. BOYTSOV¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Center of Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia;

⁴Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

⁵Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia;

⁶Republican Hospital No. 2 — Emergency Medical Care Center, Yakutsk, Russia;

⁷Livenskaya Central District Hospital, Livni, Russia;

⁸Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia;

⁹Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Vladimir region, Vladimir, Russia;

¹⁰Kovrov City Central Hospital, Kovrov, Russia;

¹¹Regional Hospital No. 3, Zabaykalsky region, Russia;

¹²Vladimirtsev Regional Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

Abstract

Objective. To analyze the features of in-hospital drug therapy in patients with myocardial infarction in the Russian Federation considering the REGION-IM register data, to assess the compliance of therapy with current clinical guidelines.

Material and methods. REGION-IM (Russian Registry of Acute Myocardial Infarction) is a multiple-center prospective observational study including 10,884 patients (7,631 with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 3,253 without ST-segment elevation (NSTEMI)). Data on in-hospital drug therapy were obtained from 10,568 patients.

Results. Acetylsalicylic acid was prescribed in 94% of patients, dual antiplatelet therapy — 93%, clopidogrel — 57%, ticagrelor — 41% of patients. Prasugrel was prescribed in only 32 patients. Only 9.7% of patients received triple antithrombotic therapy (combination of oral anticoagulant with acetylsalicylic acid and P2Y12 inhibitor). Parenteral anticoagulants were prescribed in 74.2% of patients with STEMI and 73% of patients with NSTEMI. The most common drug regardless of MI type and reperfusion strategy was unfractionated heparin, the second most common drug — enoxaparin. Fondaparinux was prescribed in only 1.9% of STEMI patients in the conservative treatment group and 8.2% of all patients with NSTEMI. Statins were prescribed in 96% of patients, ezetemibe — in 46 (0.44%) patients, fenofibrate — 0.02%. No PCSK9 receptor inhibitors were prescribed in the hospital. Beta-blockers were prescribed in 91.8% of patients, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers — 76% and 9%, respectively.

Conclusion. According to the REGION-IM register, there is a high frequency of prescription of all drugs with clear effectiveness. However, there is a space for more frequent prescription of more powerful and effective P2Y12 inhibitors (ticagrelor and prasugrel), parenteral anticoagulants with clear benefits (enoxaparin and fondaparinux). Early ezetemibe and/or PCSK9 inhibitors should be considered in patients with severe hypercholesterolemia despite statin therapy or if low efficacy of statin monotherapy for target level of cholesterol is clear.

Keywords: cardiovascular diseases; coronary artery disease; acute coronary syndrome; myocardial infarction; register of acute myocardial infarction; medical therapy of myocardial infarction.

Information about the authors:

Rytova Yu.K. — <https://orcid.org/0000-0002-0967-0962>

Gulyan R.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3629-6192>

Shakhnovich R.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>
Tereschenko S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>
Erlikh A.D. — <https://orcid.org/0000-0003-0607-2673>
Pevzner D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>
Mnatsakanyan M.G. — <https://orcid.org/0009-0008-6585-1806>
Zatolotskaya Yu.I. — <https://orcid.org/0009-0009-0022-1392>
Anokhina A.R. — <https://orcid.org/0000-0001-9528-762X>
Dubrovskaya Y.A. — <https://orcid.org/0009-0009-5929-0552>
Stepanova N.V. — <https://orcid.org/0009-0003-5046-8541>
Sotnikova M.I. — <https://orcid.org/0009-0003-4572-9540>
Anokhina V.S. — <https://orcid.org/0009-0000-6995-5508>
Lozinskaya Yu.V. — <https://orcid.org/0009-0009-4156-907X>
Doronkina O.A. — <https://orcid.org/0009-0006-5634-2781>
Weinstein I.V. — <https://orcid.org/0009-0001-7659-068X>
Krapovitskaya N.V. — <https://orcid.org/0009-0005-4179-0330>
Boytsov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>
Corresponding author: Rytova Yu.K. — e-mail: rytova_julia@mail.ru

To cite this article:

Rytova YuK, Gulyan RG, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, Erlikh AD, Pevsner DV, Mnatsakanyan MG, Zatolotskaya YuI, Anokhina AR, Dubrovskaya YA, Stepanova NV, Sotnikova MI, Anokhina VS, Lozinskaya YuV, Doronkina OA, Weinstein IV, Krapovitskaya NV, Boytsov SA. In-hospital therapy for myocardial infarction in the Russian Federation according to the REGION-IM registry: compliance with clinical guidelines. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):81–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903181>

По данным регистра РЕГИОН-ИМ (Российский рЕГИстр Острого иНфаркта миокарда), в Российской Федерации (РФ) отмечается высокая частота назначения всех групп лекарственных препаратов с доказанной эффективностью. Тем не менее сохраняется резерв для увеличения частоты назначения более мощных и эффективных ингибиторов P2Y₁₂ — тикагрелора и прасугрела, парентеральных антикоагулянтов с доказанным преимуществом — эноксапарина и фондапаринукса. У пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, несмотря на терапию статинами или когда очевидно, что монотерапии статинами будет недостаточно для достижения целевых значений уровня холестерина, следует рассматривать возможность раннего применения эзетимиба и/или ингибиторов PCSK9.

Введение

Болезни системы кровообращения в РФ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности, в том числе среди населения трудоспособного возраста. В 2022 г. в РФ в структуре смертности от болезней системы кровообращения 54,2% составила ишемическая болезнь сердца (ИБС), количество смертей от инфаркта миокарда (ИМ) достигло 50 235 [1].

Несмотря на то что в последнее время возможности лечения больных ИМ значительно расширились за счет применения инвазивных методов лечения, долгосрочный прогноз после ИМ остается неблагоприятным. Пациенты, перенесшие ИМ, относятся к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, они нуждаются не только в интенсивной терапии в острейший период заболевания, но и в адекватной фармакотерапии в дальнейшем — назначении препаратов с доказанными эффективностью и положительным влиянием на прогноз. Именно к таким лекарственным средствам, прежде всего, относятся дезагреганты [ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов] и антикоагулянты (парентеральные и пероральные), гиполипидемические препараты (статины,

эзетимиб, ингибиторы PCSK9 рецепторов), бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Польза от назначения этих групп препаратов пациентам с ИМ была продемонстрирована в большом количестве крупных рандомизированных клинических исследований, на результатах которых базируются международные и Российские клинические рекомендации по лечению ИМ [2, 3]. Было доказано, что чем больше лечение соответствует клиническим рекомендациям, тем лучше прогноз [4].

Цель данного исследования — на основании данных регистра РЕГИОН-ИМ проанализировать особенности медикаментозной терапии пациентов с ИМ в РФ на госпитальном этапе, оценить соответствие назначаемой терапии действующим клиническим рекомендациям.

Материал и методы

РЕГИОН-ИМ — многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. Подробно протокол регистра, принципы его ведения и сбора данных мы описывали ранее [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistic 24. Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего (m), медиану (Me). Для качественных данных устанавливали частоту встречаемости признака или события.

Результаты

В регистре РЕГИОН-ИМ принимают участие стационары, входящие в инфарктную сеть, в Центральном, Уральском, Сибирском, Приволжском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах (45 субъектов РФ). Всего

Таблица 1. Демографические и анамнестические данные пациентов, включенных в РЕГИОН-ИМ

Table 1. Demographic and anamnestic data of patients included in the REGION-IM register

Показатель	Все пациенты (n=10 884)	Пациенты с ИМпСТ (n=7631)	Пациенты с ИМбпСТ (n=3253)	p (для пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ)
Возраст, годы, медиана (мин.—макс.)	63 (18—98)	63 (18—97)	66 (26—98)	0,000
средний возраст, годы	64	63	66	0,000
возраст >75 лет, %	16	14	21	0,000
возраст <50 лет, %	13	15	8	0,000
Мужчины, %	68	70	64	0,000
Средний возраст мужчин, годы, M±m	60,20±0,13	59,44±0,1	62,14±0,2	0,000
Средний возраст женщин, годы, M±m	69,89±0,19	68,97±0,2	71,7±0,3	0,000
Пациенты с высшим образованием, %	16	17	13	0,000
Работающие, %	33	35	27	0,000
Пациенты, проживающие с семьей, %	77	79	81	0,000
Вес ≤60 кг, %	7	7	7	0,813
ИМТ >30 кг/м ² *	30	30	31	0,234
Средний ИМТ, кг/м ²	28,73	28,69	28,83	0,194
Курящие пациенты, %	38	41	31	0,000
ИИ/ТИА в анамнезе, %	8	7	9	0,001
Пациенты с артериальной гипертензией, %	86	84	91	0,000
Пациенты с сахарным диабетом, %	19	17	22	0,000
Пациенты с ХСН, %	25	21	34	0,000
ФП в анамнезе, %	10	9	14	0,000
СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² , %	67	70	62	0,000
СКФ 31—59 мл/мин/1,73 м ² , %	25	24	29	0,000
СКФ ≤30 мл/мин/1,73 м ² , %	4	3	5	0,000
Уровень гемоглобина <10 г/дл, %	4	3	5	0,000
Высокий риск кровотечения согласно ARC-HBR, %	31	28	38	0,000
Пациенты со стенокардией, %	35	31	44	0,000
ЧКВ/КШ в анамнезе, %	11	9	16	0,000
Пациенты с повторным ИМ, %	19	15	29	0,000

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИИ — ишемический инсульт; КШ — коронарное шунтирование; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий. * — ИМТ — индекс массы тела — m/h², где: m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах.

в исследование включено 73 стационара — 30 с первичными сосудистыми отделениями (ПСО) и 43 региональных сосудистых центра (РСЦ). Из 30 ПСО 17 оснащены ангиографическими установками (АУ). За период с 01.11.20 по 30.06.23 были включены 10 884 пациента, среди них 7631 с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), 3253 без подъема сегмента ST (ИМбпСТ). Медиана возраста всех пациентов составила 63 года, мужчин было 68%. Основные демографические и анамнестические показатели пациентов представлены в табл. 1.

Данные о медикаментозной терапии на госпитальном этапе были получены у 10 568 пациентов (табл. 2).

АСК в ходе госпитализации назначалась 94% пациентов, госпитализированных с ИМ. Двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) (АСК+один из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) получали 93% пациентов, включенных в исследование. При этом ДАТТ статистически значимо чаще назначалась пациентам с ИМпСТ по сравнению с теми, кто перенес ИМбпСТ, — 93 и 91% соответственно (p=0,006).

Прасугрел назначен всего 32 пациентам, включенным в исследование, клопидогрел — 57%, тикагрелор — 41%. При анализе частоты назначения дезагрегантных препара-

тов в зависимости от возраста было выявлено, что АСК и тикагрелор, как и ДАТТ в целом, статистически значимо чаще назначались пациентам моложе 75 лет (p=0,000). Клопидогрел статистически значимо чаще применялся у пациентов ≥75 лет (p=0,000). Клопидогрел также чаще назначался пациентам с ИМбпСТ (p=0,000), перенесшим инсульт (как менее, так и более 1 года назад) (p=0,000), имеющим фибрилляцию предсердий (ФП) в анамнезе (p=0,000), с высоким риском кровотечений согласно ARC-HBR (ИМ как с подъемом, так и без подъема ST) (p=0,000), со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (p=0,000), со снижением уровня гемоглобина <10 г/дл (p=0,000). Тикагрелор значимо чаще получали пациенты без инсульта, ФП в анамнезе, с сохранной функцией почек (СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²), гемоглобином ≥10 г/дл, невысоким риском кровотечений согласно ARC-HBR (p=0,000 для всех).

Среди пациентов с ИМпСТ первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) выполнено 61,6% пациентов, тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена 7,5%, фармакоинфузионная тактика лечения (ТЛТ+ЧКВ) применялась у 20,7%, 10,4% больных реперфузия не проводилась.

Таблица 2. Медикаментозная терапия на госпитальном этапе у пациентов с ИМ, включенных в РЕГИОН-ИМ
Table 2. In-hospital drug therapy in patients with MI included in the REGION-MI register

Препарат	Все пациенты, % (n=10 568)	ИМбпСТ, % (n=3137)	ИМпСТ, % (n=7431)	p (для сравнения ИМбпСТ и ИМпСТ)
Деагрегантная терапия				
Ацетилсалициловая кислота	94	93	94	0,623
Клопидогрел	57	65	54	0,000
Тикагрелор	41	31	45	0,000
Прасугрел	0,30	0,26	0,32	—
ДАТТ*	93	91	93	0,006
Гиполипидемическая терапия				
Аторвастатин	90	89,4	90,3	0,21
Розувастатин	4,1	2,5	4,8	0,000
Симвастатин	1,8	4	0,8	0,000
Питавастатин	0,02	0,03	0,01	—
любой из статинов	96	96	96	—
Эзетемиб	0,44	0,32	0,48	0,307
Фенофибрат	0,02	0	0,03	—
Пероральные антикоагулянты				
Варфарин	1,5	1,7	1,4	0,325
Апиксабан	2,9	3	2,9	0,726
Ривароксабан	4,5	6,2	3,7	0,000
Дабигатран	1,2	1,3	1,2	0,68
любой из пероральных АК	10,1	12,2	9,2	0,000
Клопидогрел+1 из пероральных АК	0,8	1,3	0,6	0,000
Тикагрелор+1 из пероральных АК	0,028	0	0,04	—
Бета-адреноблокаторы				
Бисопролол	58,9	56,4	59,9	0,001
Метопролол	28	29,7	27,3	0,012
Небиволол	0,12	0,19	0,09	—
Карведилол	2	1,91	2,03	0,745
другие	2,74	2,36	2,9	0,131
любой из бета-адреноблокаторов	91,8	90,63	92,22	0,076
Ингибиторы АПФ				
Эналаприл	21,4	22,8	20,8	0,024
Периндоприл	31,4	30,3	31,8	0,148
Лизиноприл	18	16,8	18,5	0,045
Каптоприл	4,5	4,3	4,6	0,493
любой из ингибиторов АПФ	76	74	77	0,000
Антагонисты рецепторов ангиотензина II				
Валсартан	3,7	5,6	2,9	0,000
Лозартан	6,1	7,9	5,3	0,000
Телмисартан	0,08	0,16	0,04	—
Азилсартана медоксомил	0,03	0,06	0,01	—
любой из антагонистов рецепторов ангиотензина II	9	13	8	0,000
Диуретические препараты				
Калийсберегающие	35	28,9	37,5	0,000
Эплеренон	2,6	2,5	2,6	0,733
Спиронолактон	32,4	26,4	34,9	0,000
Петлевые	23,5	24,9	22,9	0,028
Фуросемид	11,7	11,6	11,7	0,957
Торасемид	11,8	13,3	11,2	0,003

Окончание табл. 2 см на след. стр.

Таблица 2. Медикаментозная терапия на госпитальном этапе у пациентов с ИМ, включенных в РЕГИОН-ИМ (окончание)

Table 2. In-hospital drug therapy in patients with MI included in the REGION-MI register (ending)

Препарат	Все пациенты, % (n=10 568)	ИМбпСТ, % (n=3137)	ИМпСТ, % (n=7431)	p (для сравнения ИМбпСТ и ИМпСТ)
Ингибиторы гликопротеина Пб/Ша				
Абциксимаб	0,03	0,03	0,03	—
Тирофибан	0,31	0,16	0,38	0,101
Эптифибатид	0,73	0,32	0,9	0,002
любой из ингибиторов гликопротеина Пб/Ша	1,07	0,51	1,31	0,000
Парентеральные антикоагулянты**				
НФГ	45,9	38,4	48,9	—
Эноксапарин	32,2	38,0	28,4	—
Фондапаринукс	5,6	5,1	7,0	—
Надропарин	2,4	3,6	1,9	—
любой из парентеральных АК	86,1	85,1	86,2	0,146
Блокаторы кальциевых каналов				
Амлодипин	10,1	13,7	8,5	0,000
Нифедипин	0,17	0,29	0,12	—
Лерканидипин	0,14	0,19	0,12	—
Верапамил	0,33	0,29	0,35	—
Дилтиазем	0,09	0,16	0,07	—
любой из блокаторов кальциевых каналов	11	14	9	0,000

Примечание. АК — антикоагулянт; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия; НФГ — нефракционированный гепарин. * — ДАТТ — комбинация ацетилсалициловой кислоты с одним из препаратов из группы ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов; ** — указана частота назначения препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими парентеральными антикоагулянтами.

Среди пациентов с ИМ и ИМбпСТ ЧКВ выполнено 61,3%; 38,7% реперфузия не проводилась. Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов в зависимости от стратегии лечения представлено в табл. 3.

Пациентам, которым выполнялось пЧКВ, достоверно чаще назначался тикагрелор ($p=0,000$). Пациентам с ИМпСТ, которым проводилась ТЛТ как с последующим ЧКВ, так и без него, а также тем, кому реперфузия не проводилась, чаще назначался клопидогрел ($p=0,000$). При проведении ЧКВ при ИМбпСТ тикагрелор назначался достоверно чаще, чем клопидогрел, в то время как клопидогрел чаще назначался пациентам с ИМбпСТ, кому проводилась консервативная терапия ($p=0,000$).

Пероральные антикоагулянты были назначены 10,1% пациентов (см. табл. 2). Варфарин был назначен 1,5% пациентов, среди прямых оральных коагулянтов чаще применялся ривароксабан — 4,5%. Тройную антитромботическую терапию в виде сочетания перорального антикоагулянта с АСК и одним из ингибиторов P2Y12 получали всего 9,7% пациентов. Ожидается чаще в такой комбинации назначался клопидогрел по сравнению с тикагрелором — 8,6 и 1,1% соответственно. Двойную антитромботическую терапию в виде сочетания перорального антикоагулянта и одного из ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов получали 0,828% пациентов, чаще в комбинации с антикоагулянтами назначался клопидогрел.

Ингибиторы гликопротеина Пб/Ша назначались всего 1,07% пациентов, всегда в случае проведения ЧКВ. Частота назначения ингибиторов Пб/Ша при ИМбпСТ составила 0,5%, при ИМпСТ — 1,3% (см. табл. 2). Наиболее часто применяемым препаратом был эптифибатид (0,73%).

Парентеральные антикоагулянты получены 74,2% пациентами с ИМпСТ и 73% — с ИМбпСТ. Наиболее часто

Таблица 3. Частота назначения ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов в зависимости от реперфузионной стратегии лечения

Table 3. Administration of P2Y12 platelet receptor inhibitors depending on reperfusion treatment strategy

Параметр	Клопидогрел, %	Тикагрелор, %
Тактика у пациентов с ИМпСТ		
пЧКВ	43,5	56
ЧКВ+ТЛТ	61	38,9
ТЛТ	90	9,6
без реперфузии	81,8	18,2
Тактика у пациентов с ИМбпСТ		
ЧКВ	54,9	44,7
без реперфузии	87,8	12,1

назначаемым препаратом, независимо от типа ИМ и стратегии реперфузии, был нефракционированный гепарин (НФГ), второй по частоте назначения препарат — эноксапарин (см. табл. 2, рис. 1, 2). Бивалирудин не применялся ни у одного пациента. Фондапаринукс был назначен лишь 1,9% пациентов из группы консервативного лечения ИМпСТ и 8,2% — среди всех пациентов с ИМбпСТ.

Назначение парентеральных антикоагулянтов в зависимости от риска кровотечений и типа стационара (РСЦ и ПСО) мы подробно рассматривали в ранее опубликованной статье [6].

Статины в ходе госпитализации получали 96% пациентов. Большинству больных назначена высокоинтенсивная терапия статинами: 95% пациентов, которым назначен аторвастатин, препарат был назначен в дозах ≥ 40 мг/сут, среди пациентов, принимавших розувастатин, 89% получали

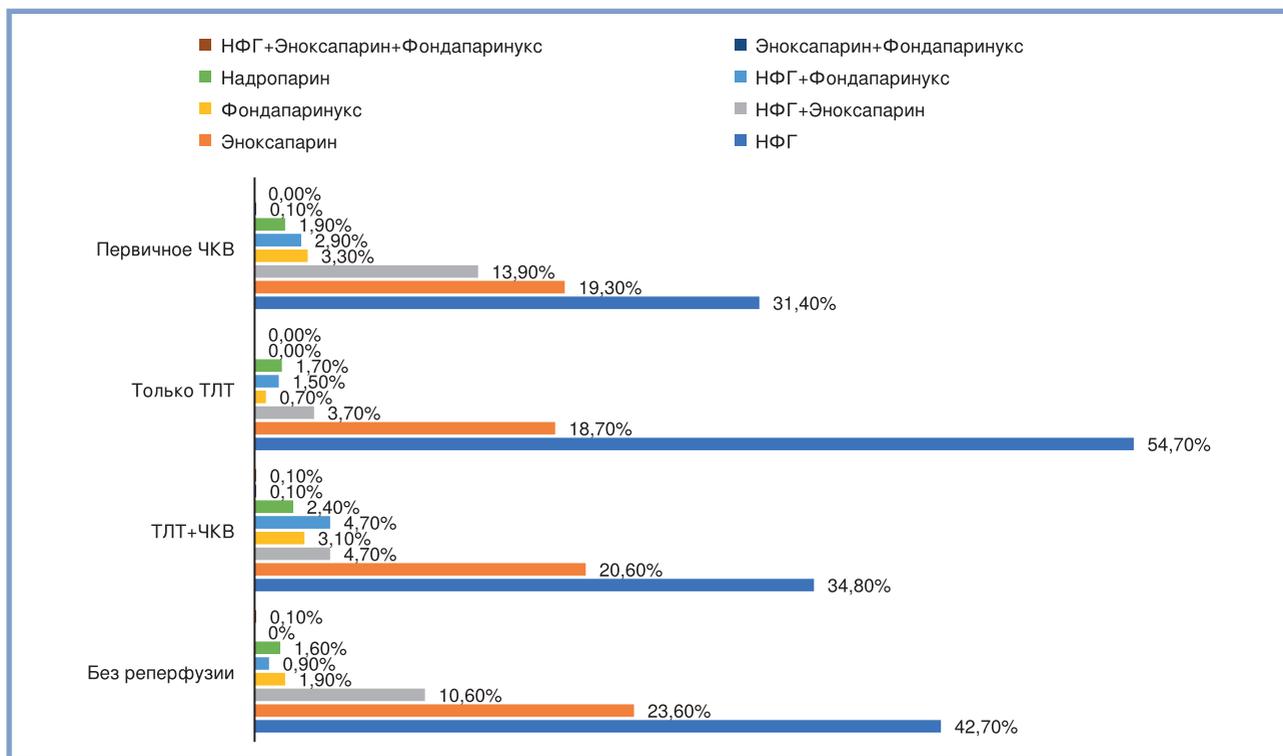


Рис. 1. Парентеральная антикоагулянтная терапия у пациентов с ИМпST в зависимости от реперфузионной стратегии (среди всех пациентов с ИМпST).

Fig. 1. Parenteral anticoagulant therapy in patients with STEMI depending on reperfusion strategy (among all patients with STEMI).

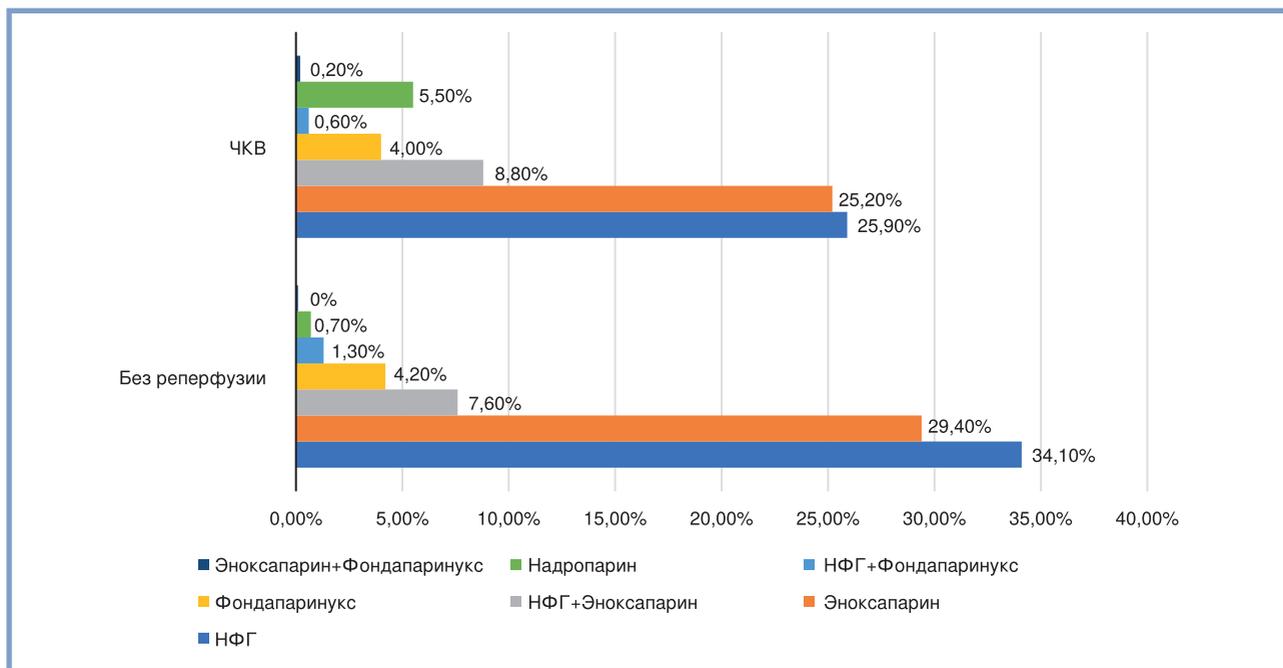


Рис. 2. Парентеральная антикоагулянтная терапия у пациентов с ИМбпST в зависимости от реперфузионной стратегии (среди всех пациентов с ИМбпST).

Fig. 2. Parenteral anticoagulant therapy in patients with NSTEMI depending on reperfusion strategy (among all patients with NSTEMI).

препарат в дозе ≥ 20 мг/сут. Эзетемиб был назначен только 46 (0,44%) пациентам, фенофибрат принимали 0,02%, ингибиторы рецепторов PCSK9 в стационаре не назначались.

В ходе госпитализации БАБ назначены 91,8% пациентов. иАПФ и БРА были назначены 76 и 9% пациентов соответственно (табл. 2).

Обсуждение

Помимо своевременно проведенной реперфузионной терапии, значительное влияние на краткосрочный и долгосрочный прогнозы пациентов с ИМ оказывает медикаментозная терапия.

Высокий риск неблагоприятных событий обусловлен в основном повторными тромботическими событиями, поэтому основное направление вторичной профилактики — антитромботическая терапия. В настоящее время принятым стандартом считается назначение ДАТТ, в состав которой входит АСК и препарат из группы ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. По данным регистра РЕГИОН-ИМ, 94% пациентов, госпитализированных в РФ с ИМ, получали в ходе госпитализации АСК, 98,3% — один из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, ДАТТ была назначена 93%. В соответствии с клиническими рекомендациями прасугрел и тикагрелор имеют преимущества по сравнению с клопидогрелом в отношении снижения частоты тромботических осложнений после ИМ [7, 8]. Клопидогрел остается препаратом выбора в случае высокого риска кровотечений и у пациентов, которым показан прием пероральных антикоагулянтов. Стандартная продолжительность ДАТТ 1 год. Согласно такому подходу, большинство пациентов с ИМ должны принимать в составе ДАТТ прасугрел либо тикагрелор. Здесь важно отметить, что возможность назначения конкретного препарата определяется не только его позицией в рекомендациях, но и в значительной степени стоимостью (т.е. доступностью) и поставками в аптечную сеть. Эти факторы объясняют очень низкую частоту назначения прасугрела, который, в отличие от тикагрелора, не входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Кроме того, в последнее время прекратились поставки прасугрела. Льготное лекарственное обеспечение в соответствии с перечнем ЖНВЛП позволяет пациенту течение 2 лет после ИМ принимать бесплатно наиболее эффективные препараты, в частности тикагрелор. В реальной клинической практике большая часть (57%) пациентов получали клопидогрел, тикагрелор — 41%, прасугрел — лишь 0,3%. Пациенты с ИМпST чаще получали тикагрелор по сравнению с пациентами с ИМбпST (45 и 31%), соответственно, клопидогрел чаще назначался при ИМбпST по сравнению с ИМпST (65 и 54%).

По данным Московского регистра ОКС, проведенного в 2012 г., АСК назначалась примерно с той же частотой, что и в нашем исследовании, — 92,5% [9]. Большинству пациентов в ходе госпитализации был назначен клопидогрел — 70,7%. Тикагрелор назначался в тот период редко: при ИМпST — 6,4% пациентам, при ИМбпST — 3,6%. По данным российского регистра РЕКОРД-3 (период с марта по апрель 2015 г.), АСК была назначена 88% пациентов. Большинство пациентов получали клопидогрел — 71%, тикагрелор — всего 14%, прасугрел не назначался. В регистре РЕКОРД-3 ДАТТ назначалась реже, чем в РЕГИОН-ИМ, — 86 и 93% соответственно. Как и в нашем исследо-

вании, ДАТТ статистически чаще назначалась пациентам с ИМпST по сравнению с ИМбпST (89 и 84%) [10]. Во время проведения Московского регистра и РЕКОРД-3 прасугрел не использовался. Что касается тикагрелора, наблюдается явное увеличение частоты его применения после включения в перечень ЖНВЛП.

Частота назначения ДАТТ в Шведском регистре SWEDENHEART в 2022 г. была меньше, чем в нашем регистре, — 70 и 93% соответственно [11]. При этом важно отметить, что в Швеции пациентам значительно чаще, чем в нашем регистре, назначали более эффективные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов — тикагрелор и прасугрел. Так, в 2023 г. пациентам с ИМпST тикагрелор назначен в 56% случаев, прасугрел — в 25%, при ИМбпST тикагрелор назначался — в 59%, прасугрел — в 13% [12–14].

В регистре Chest Pain-MI, который проводился в США в 2018 г., ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов назначались примерно так же, как и в нашем исследовании: 95,6% — при ИМпST и 81,8% — при ИМбпST. При этом клопидогрел назначался значительно реже — 38,7% пациентов с ИМпST и 51,3% с ИМбпST, остальные пациенты получали тикагрелор и прасугрел [12]. Во французском регистре FAST-MI, как и в РЕГИОН-ИМ, клопидогрел при ИМбпST назначался чаще, чем при ИМпST (41 и 27% соответственно). Обращает внимание значительно большая частота назначения тикагрелора и прасугрела во французском регистре: при ИМпST прасугрел получали 24% пациентов, тикагрелор — 59%, при ИМбпST прасугрел назначался 5%, тикагрелор — 51,5% [13]. Частота назначения ДАТТ в национальном турецком регистре TURKMI была сопоставима с нашими данными и составила 94% [14]. Клопидогрел и тикагрелор назначались примерно с такой же частотой — 50,5 и 40,7% соответственно; как и в нашем регистре, тикагрелор статистически значимо чаще назначался при ИМпST, в то время как клопидогрел — при ИМбпST. Прасугрел в TURKMI назначался очень редко — 3,1% при ИМпST и 0,3% при ИМбпST.

Таким образом, по данным регистра РЕГИОН-ИМ, в РФ неоправданно редко назначался тикагрелор у пациентов старше 75 лет, при том, что у пожилых пациентов, по данным исследования PLATO, препарат был эффективен и безопасен [15]. То же самое можно сказать в отношении пациентов со сниженной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [16].

После введения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в рутинную практику частота назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa значительно уменьшилась. Согласно рекомендациям Российского общества кардиологов, показаниями к назначению данных препаратов при ИМ являются развитие феноменов slow-reflow или no-reflow или тромботические осложнения ЧКВ [2, 3]. В РЕГИОН-ИМ препараты данной группы были назначены 1,07% пациентов (0,51% — при ИМбпST и 1,31% — при ИМпST). Частота назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa была низкой и в Московском регистре ОКС, и в РЕКОРД-3 — 0,7% в обоих исследованиях [12, 13]. В регистре SWEDENHEART препараты данной группы применялись несколько чаще: 2% — при ИМбпST и 8% — при ИМпST [14]. Значительно чаще ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa назначались по данным регистров FAST-MI (24% пациентов с ИМпST и 6% — с ИМбпST) [16] и Chest Pain-MI (32% — с ИМпST и 7,1% — с ИМбпST) [15].

Согласно действующим клиническим рекомендациям [2–6], всем больным с ИМ с момента постановки диагно-

за в дополнение к антитромбоцитарной терапии показано назначение парентеральных антикоагулянтов. Выбор препарата определяется, прежде всего, тактикой лечения. По данным РЕГИОН-ИМ, 31,4% пациентов при пЧКВ вводился НФГ, 19,3% — эноксапарин, 13,9% получали комбинацию НФГ и эноксапарина, 3,3% — фондапаринукс, 2,9% — НФГ в сочетании с фондапаринуксом. В целом все назначаемые антикоагулянты (кроме фондапаринукса) в равной степени эффективны при выполнении ЧКВ. В качестве антикоагулянта первого выбора в случае проведения ТЛТ рекомендован эноксапарин. В нашем исследовании эноксапарин получали только 18,7% пациентов из тех, кому проводилась ТЛТ, а чаще назначался НФГ — 54,7%. Фондапаринукс является препаратом выбора при консервативной тактике лечения ИМ, особенно ИМбпСТ, ввиду лучшего профиля безопасности и эффективности. Несмотря на это, в РФ, согласно данным регистра, только 1,9% пациентов с ИМпСТ получали фондапаринукс при консервативной терапии, наиболее часто назначаемыми препаратами были НФГ (42,7%) и эноксапарин (23,6%). При консервативном лечении ИМбпСТ фондапаринукс применялся с частотой 4,2%. При сравнении с ранее проведенными регистрами частота назначения данного препарата уменьшается. Так, в Московском регистре ОКС фондапаринукс получали 19,7% пациентов (14,1% — с ИМпСТ и 21,7% — с ИМбпСТ, $p=0,04$) [12], в РЕКОРД-3 фондапаринукс был назначен 10% пациентов (9% — с ИМпСТ и 11% — с ИМбпСТ, $p=0,048$) [13]. Низкая частота назначения гепарина фондапаринукса связана как с ограниченной доступностью, так и с недостаточной осведомленностью врачей об этом препарате. Как и в нашем исследовании, наиболее часто назначаемым парентеральным антикоагулянтом как в Московском регистре (56,2%), так и в РЕКОРД-3 (91%) был НФГ [12, 13].

Наиболее часто при ИМпСТ назначался НФГ и в регистре ACVC-EARPC EORP STEMI (63,8%), фондапаринукс назначался в данном регистре всего 2% пациентов [17]. По данным регистра FAST-MI, в отличие от нашего исследования, частота назначения НМГ и фондапаринукса была значительно выше. Так, при ИМпСТ НМГ получал 61% пациентов, фондапаринукс — 19%, при ИМбпСТ НМГ назначался 50% пациентов, фондапаринукс — 34% [16]. Сопоставимая с FAST-MI частота назначения фондапаринукса при ИМбпСТ была в регистре SWEDENHEART — 36,4% [18].

Отдельного внимания заслуживают данные, согласно которым довольно часто фиксируется переход с одного антикоагулянта на другой, что не соответствует клиническим рекомендациям. Переход с НФГ на эноксапарин и наоборот не рекомендуется в связи со значительным повышением риска кровотечений. Еще одним отступлением от клинических рекомендаций является подкожное введение НФГ. В Московском регистре НФГ вводился подкожно 31,5% пациентов, в РЕКОРД-3 — 38%. Несмотря на то что за последние несколько лет ситуация улучшилась, частота подкожного введения НФГ остается высокой, по данным регистра РЕГИОН-ИМ, она составила 16% всех пациентов, кому вводился НФГ, или 7,5% всех пациентов.

Другим стратегическим направлением вторичной профилактики после ИМ является гиполипидемическая терапия, инициировать которую необходимо сразу в момент госпитализации [19—23]. Можно с удовлетворением констатировать, что подавляющему большинству пациентов в госпитальный период были назначены статины — 96%

(90% больных получали аторвастатин), кроме того, стоит отметить и назначение препаратов в высоких дозах (95% пациентов, принимавших аторвастатин, и 89% из принимавших розувастатин была назначена высокоинтенсивная терапия). Частота назначения статинов в РФ соответствует лучшим международным клиническим практикам. Несмотря на то что исходный уровень общего холестерина и ХС-ЛНП у многих пациентов был очень высоким, другие гиполипидемические препараты назначались крайне редко: эзетемиб — только 0,44% пациентам, фенофибрат — 0,02%, ингибиторы рецепторов PCSK9 не назначались. При том, что российские клинические рекомендации поддерживают раннее назначение эзетемива и/или ингибиторов рецепторов PCSK9 пациентам с тяжелой гиперлипидемией. По данным ранее проведенных российских регистров, статины в ходе госпитализации назначались пациентам с ИМ значительно реже: 58,3% (по данным Московского регистра [12]) и 87% (по данным РЕКОРД-3) [13]. По данным Французского регистра FAST-MI, статины получали 84% пациентов с ИМпСТ и 78% — с ИМбпСТ [16]. Высокая частота назначения гиполипидемических препаратов была и в регистре TURKMI — 96,3% [17]. Сопоставимые с нашими данные были получены в Chest Pain-MI: статины были назначены 98,5% пациентов с ИМпСТ и 96,8% — с ИМбпСТ [15].

Частота назначения БАБ в нашем исследовании была высокой (91,8%) — выше, чем в других российских регистрах (86,2% — в Московском регистре ОКС и 84% — в РЕКОРД-3) [12, 13], Французском регистре FAST-MI (75% — при ИМпСТ и 71% — при ИМбпСТ) [16] и регистре TURKMI (85%) [17]. Значительно чаще, чем в нашем исследовании, БАБ назначались в регистре Chest Pain-MI: 98,2% — при ИМпСТ и 97% — при ИМбпСТ [15]. Стоит отметить, что наиболее часто назначаемым препаратом из группы БАБ был бисопролол (его принимали 58,9% пациентов). Назначение иАПФ и БРА в РЕГИОН-ИМ было сопоставимо с результатами Московского Регистра и РЕКОРД-3: 85, 83,3 и 81% соответственно [12, 13]. Сопоставимые с нашими данные были получены и в регистре SWEDENHEART, по данным которого в 2022 г. иАПФ или БРА назначались 83% пациентов с ИМ [14]. Частота назначения данных препаратов была значительно ниже по сравнению с нашими данными в регистрах в FAST-MI (64% — при ИМпСТ и 57% — при ИМбпСТ) и TURKMI (66,3%) [16, 17]. Среди иАПФ наиболее часто применялся периндоприл — 31,4%, несколько реже — эналаприл — 21,4%, среди БРА наиболее часто назначаемым препаратом был лозартан — 6,1%.

Заключение

По данным регистра РЕГИОН-ИМ, в РФ отмечается высокая частота назначения всех групп лекарственных препаратов с доказанной эффективностью. Тем не менее остаются возможности оптимизации терапии. Сохраняется резерв для увеличения частоты назначения более мощных и эффективных ингибиторов P2Y₁₂ — тикагрелора и прасугрела. Выбор парентеральных антикоагулянтов должен основываться, прежде всего, на особенностях инвазивной стратегии лечения, с акцентом на увеличение частоты назначения эноксапарина и фондапаринукса, когда эти препараты имеют доказанное преимущество. Следует избегать подкожного введения НФГ, использовать только внутривенный путь с последующим лабораторным контролем

эффективности. У пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, несмотря на терапию статинами или когда очевидно, что монотерапии статинами будет недостаточно для достижения целевых значений уровня холестерина, следует рассматривать возможность раннего назначения эзетимиба и/или ингибиторов PCSK9.

Ограничения

В регистре принимали участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключало возможность

анализа случаев острого ИМ в непрофильных стационарах; не все регионы РФ принимали участие в регистре.

Благодарность

Благодарим компанию «Астон Консалтинг» за техническую организацию, ведение регистра РЕГИОН-ИМ, статистическую и аналитическую подготовку данных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Демографический ежегодник России*. 2023: статистический сборник. Росстат. М., 2023. Ссылка активна на 02.05.2024. *The Demographic Yearbook of Russia*. 2023: Statistical Handbook. Rosstat. M., 2023. (In Russ.). <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>
2. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алякин Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галаявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS, Yakovlev AN, Abugov SA, Alekyan BG, Arkhipov MV, Vasilieva EYu, Galyavich AS, Ganyukov VI, Gilyarevskiy SR, Golubev EP, Golukhova EZ, Gratsiansky NA, Karpov YuA, Kosmacheva ED, Lopatin YuM, Markov VA, Nikulina NN, Pevzner DV, Pogosova NV, Protopopov AV, Skrypnik DV, Tereshchenko SN, Ustyugov SA, Khripun AV, Shalaev SV, Shpektor VA, Yakushin SS. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; 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>
4. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Newby LK, Harrington RA, Gibler WB, Ohman EM. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006;295(16):1912-1920. <https://doi.org/10.1001/jama.295.16.1912>
5. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К., Певзнер Д.В., Рейтблат О.М., Константинов С.Л., Клеткина А.С., Ширикова Г.А., Недбайкин А.М., Борисова Т.В., Макаров С.А., Чеснокова Л.Ю., Быков А.Н., Шилко Ю.В., Николаев Д.С., Истомина Т.А., Еремин С.А., Ромах И.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М., Веселова Н.А., Урванцева И.А., Залотская Ю.И., Костина Г.В., Потапова А.Н., Дубровина Я.А., Щедрова Ю.А., Содномова Л.Б., Донирова Ю.С., Хлудеева Е.А., Хегя Д.В., Иванов К.И., Степанова Н.В., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А., Деятнова Л.С., Колчева Ю.Г., Рачкова С.А., Назарова О.А., Меньшикова И.Г., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Азарин О.Г., Свиридова А.В., Зязина В.О., Илямакова Н.А., Куклина Ю.А., Пронин А.А., Вайнштейн И.В., Устюгов С.А., Анохина А.Р., Гиндлер А.И., Шепинова Л.В., Григорьева Т.В., Мельник И.И., Сотникова М.И., Калашникова М.В., Храмова Н.А., Медведева Н.А., Вахракова М.В., Белоусов О.В., Доронкина О.А., Репринцева Н.В., Комаров А.В., Лебедев С.В., Бельская Е.В. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИСТР Острого Инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, Tereshchenko SN, Kukava NG, Rytova YK, Pevsner DV, Reitblat OM, Konstantinov SL, Kletkina AS, Shirikova GA, Nedbaikin AM, Borisova TV, Makarov SA, Chesnokova LYu, Bykov AN, Shilko YuV, Nikolaev DS, Istomina TA, Eremin SA, Romakh IV, Platonov DYu, Rabinovich RM, Veselova NA, Urvantseva IA, Zalototskaya YuI, Kostina GV, Potapova AN, Dubrovina YaA, Shedrova YuA, Sodnomova LB, Donirova YS, Hkludeeva EA, Khegya DV, Ivanov KI, Stepanova NV, Philippov EV, Moseychuk KA, Devyatova LS, Kolcheva YuG, Rachkova SA, Nazarova OA, Menshikova IG, Pogorelova NA, Sanabassova GK, Azarin OG, Sviridova AV, Zyzina VO, Ilyamakova NA, Kuklina YuA, Pronin AA, Vajnshtejn IV, Ustyugov SA, Anohina AR, Gindler AI, Shchepinova LV, Grigoreva TV, Melnik II, Sotnikova MI, Kalashnikova MV, Khramtsova NA, Medvedeva NA, Vahrakova MV, Belousov OV, Doronkina OA, Reprinceva NV, Komarov AV, Lebedev SV, Belskaya EV. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.1595>
6. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г. Особенности парентеральной антикоагулянтной терапии у больных инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2022;62(10):3-15. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, Erlikh AD, Pevsner DV, Gulyan RG. Features of Parenteral Anticoagulant Therapy in Patients With Myocardial Infarction According to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. *Kardiologiya*. 2022;62(10):3-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.10.n2238>
7. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal*. 2014;35(31):2083-2093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
9. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;53(12):4-13. Erlikh AD, Matskeplishvili ST, Gratsiansky NA, Buziashvili YuI. The first Moscow registry of acute coronary syndrome: characteristics of patients, in-hospital treatment and outcomes. *Kardiologiya*. 2013;53(12):4-13. (In Russ.).
10. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;4:16-24. Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of acute coronary syndromes «RECORD-3». Characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;4:16-24. (In Russ.).
11. SWEDHEART Annual Report 2022 (English).

- https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swe-deheart-annual-report-2022-english-2/viewdocument/3479
12. Gandhi S, Garratt KN, Li S, Wang TY, Bhatt DL, Davis LL, Zeitouni M, Kontos MC. Ten-Year Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes in Myocardial Infarction From National Cardiovascular Data Registry Chest Pain-MI Registry. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2022;15(1):e008112. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008112>
 13. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labèque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guéret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrières J, Schiele F, Danchin N; USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-1919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798>
 14. Erol MK, Kayıçoğlu M, Kılıçkap M, Arın CB, Kurt IH, Aktaş I, Güneş Y, Özkan E, Şen T, Ince O, Örnek E, Asoğlu R, Aladağ N, Zeybey U, Sinan ÜY, Dural M, Tüner H, Doğan A, Yenerçay M, Akboğa M, Devci OS, Somuncu MU. Baseline clinical characteristics and patient profile of the TURKMI registry: Results of a nation-wide acute myocardial infarction registry in Turkey. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2020;24(1):43-53. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.69696>
 15. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, Morais J, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L; PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(5):680-688. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395>
 16. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056-1067. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796>
 17. Zeymer U, Ludman P, Danchin N, Kala P, Laroche C, Sadeghi M, Caporale R, Shaheen SM, Legutko J, Iakobishvili Z, Alhabib KF, Motovska Z, Studencan M, Mimoso J, Becker D, Alexopoulos D, Kereseslidze Z, Stojkovic S, Zelveian P, Goda A, Mirrakhimov E, Bajraktari G, Al-Farhan H, Šerpytis P, Raungaard B, Marandi T, Moore AM, Quinn M, Karjalainen PP, Tatu-Chitolu G, Gale CP, Maggioni AP, Weidinger F; ACVC EAPCI EORP ACS STEMI investigators group of the ESC. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2021;42(44):4536-4549. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab342>
 18. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, Edfors R, Jacobson SH, Andell P, Wallentin L, Jernberg T. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313(7):707-716. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.517>
 19. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *JAMA*. 2001;285(13):1711-1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>
 20. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекаян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Галывич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Затеишиков Д.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терешенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>
 21. 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>
 22. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 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>
 23. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(12):1272-1278. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.025>

Поступила 10.04.2024

Received 10.04.2024

Принята к публикации 24.06.2024

Accepted 24.06.2024

Симпатическая иннервация левого желудочка у больных инфарктом миокарда в остром и отдаленном периодах

© В.Н. ШИТОВ¹, Л.Е. САМОЙЛЕНКО², И.Н. МЕРКУЛОВА¹, В.Б. СЕРГИЕНКО¹

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Резюме

Цель исследования. Изучить региональную симпатическую активность (СА) левого желудочка (ЛЖ) методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I (¹²³I-МИБГ), в сопоставлении с динамикой изменений перфузии по данным ОЭКТ-томограммы с технецием [^{99m}Tc] сестамиби (^{99m}Tc-МИБИ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в остром и отдаленном периодах.

Материал и методы. В исследование были включены 52 человека с впервые возникшим ИМ передней или нижней локализации, не имевших других состояний, способных привести к региональным нарушениям СА сердца. Всем пациентам в течение 1-й недели и через 8 мес после ИМ выполнялась ОЭКТ с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I, и технецием [^{99m}Tc] сестамиби.

Результаты. Региональные нарушения СА ЛЖ соответствовали зоне нарушения перфузии, однако имели большие размеры. У большинства пациентов через 8 мес отмечалось уменьшение площади дефекта перфузии с 23% (13; 32) до 19% (5; 30) ($p < 0,001$) по сравнению с острым периодом, а размеры области с нарушением СА сократились с 34% (24; 40) до 27% (22; 36) ($p < 0,05$). Изменения симпатической иннервации и перфузии миокарда в динамике имели однонаправленный характер у более чем 70% больных. Кроме того, была получена корреляционная зависимость зон нарушения перфузии и иннервации миокарда с фракцией выброса ЛЖ, иннервации миокарда с размерами полостей сердца.

Выводы. Степень региональных симпатических нарушений при ИМ в значительной мере определяется выраженностью перфузионных изменений, коррелирует с фракцией выброса и параметрами ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде. Большие нарушения симпатической иннервации при относительно меньшей зоне перфузионных изменений с учетом отдаленного периода наблюдения могут указывать на наличие жизнеспособного миокарда в периинфарктной зоне.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, метайодбензилгуанидин, ¹²³I-МИБГ, технеций [^{99m}Tc] сестамиби, ^{99m}Tc-МИБГ, региональная симпатическая иннервация, перфузия миокарда.

Информация об авторах:

Шитов В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8878-7340>

Самойленко Л.Е. — e-mail: lesamoilenko@gmail.com

Меркулова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>

Сергиенко В.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

Автор, ответственный за переписку: Шитов В.Н. — e-mail: vik.schitow@yandex.ru

Как цитировать:

Шитов В.Н., Самойленко Л.Е., Меркулова И.Н., Сергиенко В.Б. Симпатическая иннервация левого желудочка у больных инфарктом миокарда в остром и отдаленном периодах. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):92–97. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903192>

Sympathetic innervation of the left ventricle in patients with myocardial infarction in acute and long-term period

© V.N. SHITOV¹, L.E. SAMOILENKO², I.N. MERKULOVA¹, V.B. SERGIENKO¹

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

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

Abstract

Objective. To study regional sympathetic activity of the left ventricle using single-photon emission tomography (SPECT) with ¹²³I-labeled metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) compared to perfusion changes according to ^{99m}Tc SPECT data in acute and long-term period of myocardial infarction.

Material and methods. The study included 52 people with new anterior or inferior MI and no other conditions potentially leading to regional disturbances in sympathetic activity of the heart. All patients underwent SPECT with ¹²³I-labeled metaiodobenzylguanidine and Technetium [^{99m}Tc] within a week and 8 months after MI.

Results. Regional disturbances of sympathetic activity of the left ventricle corresponded to perfusion disturbance zone, but they were larger. In most patients, perfusion disturbance zone decreased after 8 months from 23% (13; 32) to 19% (5; 30) ($p < 0.001$) compared to acute period. The area of impaired sympathetic activity decreased from 34% (24; 40) to 27% (22; 36) ($p < 0.05$). Changes in sympathetic innervation and myocardial perfusion over time were unidirectional in more than 70% of patients. In addition, there was a correlation between zones of myocardial perfusion and innervation disorders with LV ejection fraction, as well as myocardial innervation with cardiac chamber dimensions.

Conclusion. Regional sympathetic disorders in MI are largely determined by perfusion changes and correlate with LV ejection fraction and remodeling in long-term period. Severe disorders of sympathetic innervation with smaller zone of perfusion changes in long-term period can indicate viable myocardium in peri-infarction zone.

Keywords: myocardial infarction, single-photon emission computed tomography, metaiodobenzylguanidine, ^{123}I -MIBG, technetium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibi, regional sympathetic innervation, myocardial perfusion.

Information about the authors:

Shitov V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8878-7340>

Samoilenko L.E. — e-mail: lesamoilenko@gmail.com

Merkulova I.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>

Sergienko V.B. — <https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

Corresponding author: Shitov V.N. — e-mail: vik.schitow@yandex.ru

To cite this article:

Shitov VN, Samoilenko LE, Merkulova IN, Sergienko VB. Sympathetic innervation of the left ventricle in patients with myocardial infarction in the acute and long-term period. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):92–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903192>

Введение

Симпатический отдел вегетативной нервной системы служит важным звеном нейрогенной регуляции сердечно-сосудистой деятельности. Он участвует в регуляции тонуса сосудов, в том числе коронарных, изменении электрофизиологических и сократительных свойств миокарда [1]. Симпатические нейроны также могут определять размер кардиомиоцитов, оказывая на них трофическое влияние посредством межклеточной передачи сигналов. Так, размер кардиомиоцитов имеет прямую корреляцию с локальной плотностью сердечной иннервации [2].

Ухудшение функционального статуса структурного состояния симпатической нервной системы является неблагоприятным фактором в прогнозе ишемической болезни сердца. Особенно ярко влияние нарушений симпатической активности (СА) можно наблюдать при инфаркте миокарда (ИМ): жизнеугрожающие нарушения ритма, внезапная сердечная смерть, ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) и сердечная недостаточность как серьезные осложнения инфаркта также в значительной мере обусловлены изменениями симпатической регуляции сердца [3–6]. Кроме того, в отдельных работах показана более высокая чувствительность симпатических нервных окончаний по сравнению с кардиомиоцитами к ишемии, что может помочь в ее более раннем выявлении в зоне условно интактного миокарда [7, 8]. Указанная роль симпатических влияний в развитии и прогнозе ИМ определяет актуальность и важность дополнительных исследований в этой области.

Симпатические окончания представляют собой небольшие концевые расширения нервных волокон, лишенные глиальной оболочки и расположенные с интервалами в 5–15 мкм. Эти расширения содержат скопления синаптических пузырьков, содержащих норадреналин, выделяющийся под действием нервных импульсов [9]. Механизмы транспорта и обмена норадреналина в нейрональных окончаниях обуславливают возможность использования

однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МИБГ), для исследования симпатической иннервации сердца [10]. ^{123}I -МИБГ захватывается нейрональными окончаниями из кровотока с участием энергозатратного активного транспорта, обеспечивая до 88% общего объема накопления ^{123}I -МИБГ в сердце [11]. При этом ^{123}I -МИБГ не подвергается внутриклеточной деградации моноаминоксидазой в отличие от норадреналина. Иные пути захвата препарата миокардом играют гораздо менее существенные роли. Таким образом, ^{123}I -МИБГ позволяет эффективно оценивать функциональное состояние симпатических нервных волокон в сердечной мышце [12].

Цель настоящего исследования — изучение региональной СА ЛЖ методом ОЭКТ с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , в сопоставлении с динамикой изменений перфузии по данным однофотонной эмиссионной томографии с технецием [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] сестамиби у пациентов с ИМ в остром и отдаленном периодах.

Материал и методы

Представленное одноцентровое когортное исследование проведено на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (Российского кардиологического научно-производственного комплекса). Включение пациентов в исследование проводилось в период с 01.01.2001 по 31.12.2004. Протокол данного исследования соответствует требованиям локального Этического комитета. От всех пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании.

В исследование включались пациенты с острым ИМ с зубцом Q или без зубца Q. В соответствии с действующи-

Таблица 1. Характеристика пациентов общей группы, n=52

Table 1. Characteristics of patients (n=52)

Характеристика	Ме (Q ₁ ; Q ₃)/n (%)
Возраст, годы	52 (46, 61)
Курение, n (%)	33 (63)
Гипертония, n (%)	31 (60)
Локализация инфаркта:	
передний, n (%)	27 (52)
нижний, n (%)	25 (48)
ИМ с Q-зубцом, n (%)	37 (71)
Тромболитическая терапия, n (%)	29 (56)
Резидуальная ишемия (постинфарктная стенокардия/безболевая ишемия миокарда) в период госпитализации, n (%)	11 (21)
Сердечная недостаточность, n (%)	12 (23)

ми клиническими рекомендациями на момент включения больных в исследование диагноз ИМ устанавливался на основании сочетания типичной клинической картины ангинозного приступа длительностью 30 мин или более, характерной динамики электрокардиограммы и повышения биохимических маркеров некроза миокарда (тропонин Т и/или креатинфосфокиназа МВ-формы).

Критериями исключения было принято наличие у пациента заболеваний, которые сами характеризуются изменениями симпатической иннервации: ИМ в анамнезе, кардиомиопатии, миокардита, порока сердца, сахарного диабета, болезни Паркинсона, мерцательной аритмии.

Всем пациентам проводилась терапия ИМ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, включая тромболитики, антиагреганты и антикоагулянты, нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Из электронных историй болезней были получены данные анамнеза пациентов. Через 1 нед и 8 мес после острого инфаркта пациентам выполнялась синхронизированная ОЭКТ с ¹²³I-МИБГ для определения функционального состояния региональной симпатической иннервации сердца и синхронизированная с электрокардиографией ОЭКТ с технецием [^{99m}Tc] сестамиби (^{99m}Tc-МИБИ) для оценки перфузии миокарда. Исследование выполняли на двухдетекторной гамма-камере E-CAM («Siemens», Германия) с коллиматором высокого разрешения. Запись изображений с ¹²³I-МИБГ проводилась через 4 ч после введения 150 МБк радиофармпрепарата (РФЛП), с ^{99m}Tc-МИБИ — в состоянии покоя через 60 мин после введения 333–555 МБк РФЛП с интервалом между исследованиями не более 24 ч. Локализация дефектов накопления РФЛП, их площадь в процентах от площади миокарда ЛЖ (S) и их выраженность (D) в условных единицах (по сравнению с накоплением в миокарде здорового человека) определялись с помощью программы SEqal 3.0, а фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ — с помощью программы QS-Qant.

Статистическая обработка данных проводилась при использовании программы RStudio 2023.12.1 Build 402 (Posit Software, PBC) и языка программирования R версии 4.4.0. Описательная статистика: полученные количественные переменные проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка, результаты представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей — Ме (Q₁; Q₃) —

и среднего с указанием стандартного отклонения — $M \pm SD$; качественные переменные представлены как доли (%) от общей выборки. При сравнении показателей независимых и связанных групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни–Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. *p*-Критерий для определения статистически значимого различия между группами принимался равным <0,05.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование вошли 52 пациента в возрасте 52 (46, 61) лет. ИМ с Q-зубцом был диагностирован у 37 (71%) человек; по локализации поражения распределение между передним и нижним ИМ было почти равным. Дополнительно из факторов риска ишемической болезни сердца известно о курении у 33 (63%) пациентов и наличии гипертонии у 31 (60%). Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Результаты ОЭКТ в динамике в общей группе

Среди всех пациентов 1 не смог завершить исследование через 8 мес — связь с ним была потеряна. У 2 (3,8%) больных с передним ИМ исходно и в отдаленном периоде, а также еще у 1 (1,9%) больного с передним инфарктом и исходным большим дефектом накопления препарата в отдаленном периоде (на фоне декомпенсации сердечной недостаточности) наблюдалось отсутствие накопления ¹²³I-МИБГ в миокарде. Таким образом, размеры дефектов накопления ¹²³I-МИБГ и ^{99m}Tc-МИБИ, а также сократительную функцию ЛЖ в динамике оценивали в группе из 48 больных (табл. 2).

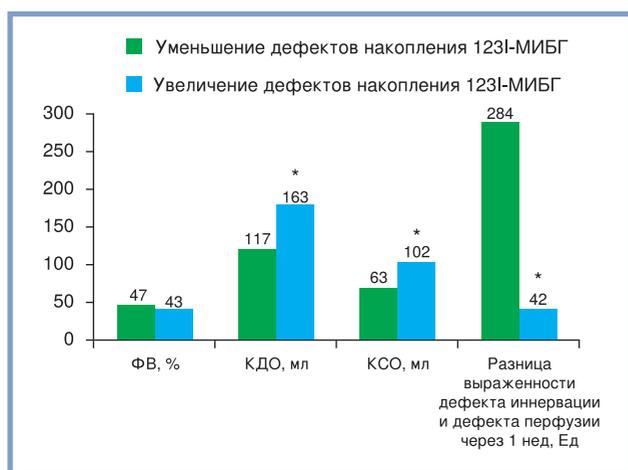
Таким образом, у пациентов в динамике отмечалось статистически и клинически значимое уменьшение зон нарушения перфузии миокарда (и S, и D), уменьшение S нарушения региональной симпатической иннервации, при этом области нарушения иннервации (и S, и D) как исходно, так и в отдаленном периоде превышали области нарушения перфузии миокарда. Также было зафиксировано небольшое увеличение ФВ через 8 мес наблюдения.

Таблица 2. Результаты оценки региональной симпатической иннервации и перфузии миокарда по данным ОЭК-томограммы в динамике, n=48

Table 2. Regional sympathetic innervation and myocardial perfusion according to SPECT data (n=48)

Параметр	1 нед	8 мес
S дефекта накопления ¹²³ I-МИБГ, %	34 (24, 40)	27 (22, 36)*
D дефекта накопления ¹²³ I-МИБГ, Ед	839 (507, 1,127)	726 (432, 1,041)
S дефекта накопления ^{99m} Tc-МИБИ, %	23 (13, 32) ^^	19 (5, 30)*** ^^
D дефекта накопления ^{99m} Tc-МИБИ, Ед	582 (271, 971) ^	416 (71, 823)*** ^^
ФВ, %	45 (37, 54)	49 (41, 55)*
КДО, мл	125 (113, 151)	125 (110, 156)
КСО, мл	67 (52, 91)	64 (52, 80)
Разница D дефекта накопления ¹²³ I-МИБГ	213 (18, 386)	290 (68, 437)

Примечание. Здесь и в табл. 3: S — площадь дефектов накопления радиофармпрепаратов в % от площади миокарда ЛЖ; D — выраженность дефектов накопления радиофармпрепаратов в условных единицах по сравнению с накоплением в миокарде здорового человека. При сравнении показателей в динамике: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. При сравнении размеров дефектов симпатической иннервации и перфузии: ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$.

Рис. 1. Группы с уменьшением и увеличением дефектов накопления ¹²³I-МИБГ в динамике (состояние через 1 нед после ИМ).

КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса ЛЖ. * — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Fig. 1. Groups with decrease and increase in ¹²³I-MIBG accumulation defects in dynamics (1 week after MI).

Сравнение результатов ОЭКТ в динамике в разных группах

У 35 (73%) пациентов в динамике наблюдалось уменьшение D дефектов включения ^{99m}Tc-МИБИ, у 13 (27%) — увеличение. Статистически значимые различия между группами зафиксированы только по разнице степени выраженности дефекта иннервации и перфузии («серой зоны миокарда»): в группе пациентов с увеличением зоны нарушенной перфузии в отдаленном периоде разница исходных значений накопления препаратов была выше — 460 ± 308 Ед против 81 ± 325 Ед в группе с уменьшением дефекта перфузии.

Динамика площади дефектов региональной симпатической иннервации несколько отличалась от динамики размеров дефектов перфузии в группах больных: уменьшение дефектов включения ¹²³I-МИБГ наблюдалось у 28 (58%) пациентов, и у 20 (42%) — регистрировалось увеличение площади и выраженности области симпатической денервации. Пациенты из 2-й группы имели статистиче-

ски значимо более крупные размеры полости ЛЖ в остром и отдаленном периодах: в 1-й и 2-й группах исходно ФВ, КДО, КСО — $47 \pm 10\%$, 117 ± 30 мл, 63 ± 24 мл и $43 \pm 13\%$, 163 ± 71 мл, 102 ± 63 мл, через 8 мес — $50 \pm 9\%$, 121 ± 29 мл, 61 ± 22 мл и $43 \pm 14\%$, 177 ± 83 мл, 110 ± 76 мл соответственно. Кроме того, группа с увеличением дефекта включения ¹²³I-МИБГ имела исходную меньшую разницу выраженности дефекта иннервации и перфузии (рис. 1).

Изменения региональной СА и перфузии миокарда вместе по данным ОЭКТ-томограммы в динамике имели однонаправленный характер у более чем 70% больных.

Другие две группы для сравнения были разделены по типу ИМ: с Q-зубцом — 35 (73%) больных, и без Q-зубца — 13 (27%). Пациенты группы ИМ без зубца Q исходно и в отсроченном периоде ожидаемо имели более высокие значения ФВ и меньшие — КСО, S и D дефектов накопления ^{99m}Tc-МИБИ. Кроме того, в этой группе определялись несколько более низкие исходные значения S дефекта накопления ¹²³I-МИБГ — $26 \pm 12\%$ против $33 \pm 10\%$ в группе ИМ с зубцом Q, в то время как через 8 мес эти показатели статистически значимо не различались — $25 \pm 11\%$ и $30 \pm 10\%$. По КДО ЛЖ статистически значимой разницы между группами обнаружено не было. Обращала внимание также исходно статистически незначимо более выраженная «серая зона миокарда» в группе ИМ без зубца Q (126 ± 361 и 337 ± 319 , $p = 0,147$), у пациентов которой в периоде наблюдения отмечалось небольшое увеличение этой зоны с 337 ± 319 Ед до 450 ± 275 Ед, и появление статистически значимой разницы по данному показателю между группами через 8 мес: 153 ± 299 Ед против 450 ± 275 Ед. Подробно данные представлены в табл. 3.

Корреляционный анализ

При построении корреляций по методу Спирмена отмечена сильная положительная связь между выраженностью дефектов включения ¹²³I-МИБГ и ^{99m}Tc-МИБИ как в остром периоде течения ИМ, так и в отдаленном периоде наблюдения: $r = 0,7$, $p < 0,001$ и $r = 0,8$, $p < 0,001$. Сильная отрицательная взаимосвязь получена между выраженностью дефектов включения ¹²³I-МИБГ и ФВ ЛЖ в госпитальном и отдаленном периодах ($r = -0,7$, $p < 0,001$ и $r = -0,8$, $p < 0,001$); аналогично между выраженностью дефектов включения ^{99m}Tc-МИБИ

Таблица 3. Результаты оценки региональной симпатической иннервации и перфузии миокарда по данным ОЭК-томограммы в динамике у пациентов с ИМ с зубцом Q (n=35) и без зубца Q (n=13)

Table 3. Regional sympathetic innervation and myocardial perfusion according to SPECT data in MI patients with (n=35) and without Q wave (n=13)

Параметр	ИМ с зубцом Q		ИМ без зубца Q	
	1 нед	8 мес	1 нед	8 мес
S дефекта накопления ¹²³ I-МИБГ, %	33±10	30±10	26±12 [^]	25±11
D дефекта накопления ¹²³ I-МИБГ, Ед	881±380	807±421	675±383	635±385
S дефекта накопления ^{99m} Tc-МИБИ, %	26±13	23±14	15±9 ^{^^}	8±8 ^{^^^}
D дефекта накопления ^{99m} Tc-МИБИ, Ед	755±527	654±511	339±241 ^{^^}	186±223 ^{^^^}
ФВ, %	43±10	45±11	53±12 ^{^^}	54±10 ^{^^}
КДО, мл	142±54	151±66	119±58	127±56
КСО, мл	86±45	88±59	62±53 [^]	63±47 [^]
Разница D дефекта накопления ¹²³ I-МИБГ и D дефекта накопления ^{99m} Tc-МИБИ, Ед	126±361	153±299	337±319	450±275 ^{^^}

и ФВ ЛЖ: $r=-0,72$, $p<0,001$ и $r=-0,68$, $p<0,001$. Положительная корреляция в обоих периодах определялась между выраженностью дефектов включения ¹²³I-МИБГ и КДО ($r=0,46$, $p<0,001$ и $r=0,61$, $p<0,001$), ¹²³I-МИБГ и КСО ЛЖ ($r=0,62$, $p<0,001$ и $r=0,72$, $p<0,001$). Статистически значимой корреляционной связи между выраженностью дефектов включения ^{99m}Tc-МИБИ и КДО, КСО выявлено не было.

Отдельно необходимо отметить выявленную отрицательную зависимость размера зоны миокарда с сохраненной перфузией и нарушенной иннервацией от выраженности дефекта включения ^{99m}Tc-МИБИ в госпитальном периоде ($r=-0,45$, $p<0,01$) (рис. 2), что соответствует данным по разнице выраженности «серой зоны миокарда» между группами ИМ с зубцом Q и без зубца Q, представленным выше. При дополнительной проверке корреляции по указанным группам: в группе ИМ с зубцом Q размеры «серой зоны миокарда» имели отрицательную связь средней силы с D дефекта включения ^{99m}Tc-МИБИ в госпитальном периоде ($r=-0,56$, $p<0,001$); в группе ИМ без зубца Q — отсутствие статистически значимой корреляции ($r=0,12$, $p=0,70$).

Обсуждение

Несмотря на важность оценки прогноза течения ИМ, известные данные о влиянии симпатических нарушений на прогноз данного заболевания, указанные ранее, отечественных исследований по данному направлению крайне мало. Результаты настоящей работы подтверждают целесообразность выбранного научного подхода. В частности, мы подтвердили собственные ранее полученные данные [13] и данные зарубежных исследователей о большей распространенности региональных нарушений симпатической иннервации, чем нарушений перфузии, при инфаркте, что косвенно подтверждает большую чувствительность к ишемии у нервных волокон, чем у кардиомиоцитов [14].

Важность оценки сохранности региональной симпатической иннервации подчеркивается результатами, полученными при сравнении групп с увеличением и уменьшением зоны нарушения перфузии в отдаленном периоде — более существенная разница нарушений иннервации и перфузии может свидетельствовать о начальных признаках ишемии и более выраженных нарушениях трофики кардиомиоцитов в формально интактной зоне миокарда («серой зоне миокарда»).

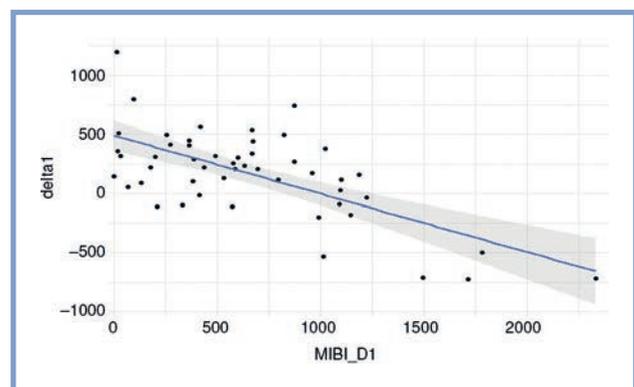


Рис. 2. Корреляция размера зоны миокарда с сохраненной перфузией и нарушенной иннервацией от выраженности дефекта включения ^{99m}Tc-МИБИ в госпитальном периоде.

MIBI_D1 — выраженность дефекта включения ^{99m}Tc-МИБИ; delta1 — разница выраженности зоны нарушения иннервации и нарушения перфузии миокарда.

Fig. 2. Correlation of dimension of myocardial zone with preserved perfusion and impaired innervation with ^{99m}Ts-MIBI inclusion defect in in-hospital period.

до («серой зоне миокарда»). Дополнительное подтверждение симпатических влияний обнаружено и при сравнении групп с увеличением и уменьшением выраженности нарушений иннервации — более выраженное расширение полости ЛЖ сердца соответствовало группе с усугублением нарушений накопления ¹²³I-МИБГ.

У пациентов в общей группе в динамике отмечалось статистически и клинически значимое уменьшение площади и выраженности зон нарушения перфузии миокарда, уменьшение площади нарушения региональной симпатической иннервации, при этом области нарушения иннервации как исходно, так и в отдаленном периоде превышали области нарушения перфузии миокарда. Кроме того, было зафиксировано небольшое увеличение ФВ через 8 мес наблюдения.

Корреляционный анализ, проведенный в исследовании, подтверждает единую ишемическую природу появления симпатических и перфузионных изменений. Отрицательная зависимость выраженности «серой зоны миокарда» от выраженности дефекта включения ^{99m}Tc-МИБИ также подразумевает увеличение соответствия двух типов нарушений при более обширном ишемическом поражении сердца. Определение как перфузии, так и иннервации ми-

окарда может быть полезно в прогнозировании функциональной состоятельности ЛЖ сердца, оцениваемой через ФВ; в то же время оценка дефектов включения ^{123}I -МИБГ в миокарде тесно связана с размерами полостей сердца.

Заключение

Степень региональных симпатических нарушений при ИМ в значительной мере определяется выраженно-

стью перфузионных изменений, коррелирует с ФВ и параметрами ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде. Большие нарушения симпатической иннервации при относительно меньшей зоне перфузионных изменений с учетом отдаленного периода наблюдения могут указывать на наличие жизнеспособного миокарда в перинфарктной зоне.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 1: Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы.* Под ред. Чазов Е.И. М.: Практика; 2014.
Guide to cardiology in four volumes. Volume 1: Physiology and pathophysiology of the cardiovascular system. Chazov EI, ed. M.: Praktika; 2014. (In Russ.).
2. Pianca N, Di Bona A, Lazzeri E, Costantini I, Franzoso M, Prando V, Armani A, Rizzo S, Fedrigo M, Angelini A, Basso C, Pavone FS, Rubart M, Saccconi L, Zaglia T, Mongillo M. Cardiac sympathetic innervation network shapes the myocardium by locally controlling cardiomyocyte size through the cellular proteolytic machinery. *Journal of Physiology.* 2019;597(14):3639-3656. <https://doi.org/10.1113/JP276200>
3. Лысенкова Н.О., Румянцев М.И., Кратнов А.Е. Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру.* 2016;11(128):33-35.
Lysenkova NO, Rumyantsev MI, Kratnov AE. The role of the autonomic nervous system in the development of fatal cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease. *Doctor.Ru.* 2016;11(128):33-35. (In Russ.).
4. Kramer CM, Nicol PD, Rogers WJ, Suzuki MM, Shaffer A, Theobald TM, Reichel N. Reduced sympathetic innervation underlies adjacent noninfarcted region dysfunction during left ventricular remodeling. *JACC: Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(4):1079-1085. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00244-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00244-1)
5. Zekios KC, Mouchtouris ET, Lekkas P, Nikas DN, Kolettis TM. Sympathetic Activation and Arrhythmogenesis after Myocardial Infarction: Where Do We Stand? *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2021;8(5):57. <https://doi.org/10.3390/jcdd8050057>
6. Chen HS, van Roon L, Schoones J, Zeppenfeld K, DeRuiter MC, Jongbloed MRM. Cardiac sympathetic hyperinnervation after myocardial infarction: a systematic review and qualitative analysis. *Annals of Medicine.* 2023;55(2):2283195. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2283195>
7. Tsutsui H, Ando S, Fukai T, Kuroiwa M, Egashira K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koyanagi S, Takeshita A. Detection of angina-provoking coronary stenosis by resting iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with unstable angina pectoris. *American Heart Journal.* 1995;129(4):708-715. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90320-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90320-8)
8. Tomoda H, Yoshioka K, Shiina Y, Tagawa R, Ide M, Suzuki Y. Regional sympathetic denervation detected by iodine 123 metaiodobenzylguanidine in non-Q-wave myocardial infarction and unstable angina. *American Heart Journal.* 1994;128(3):452-458. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90616-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90616-5)
9. Esler M. The sympathetic regulation of the heart. *European Heart Journal.* 2016;37(37):2808-2809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw365>
10. Dae MW. Imaging of myocardial sympathetic innervation with metaiodobenzylguanidine. *Journal of Nuclear Cardiology.* 1994;1(2 Pt 2):S23-S30. <https://doi.org/10.1007/BF02940065>
11. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2000;27(1):1-6. <https://doi.org/10.1007/s002590050505>
12. Gargiulo P, Acampa W, Asile G, Abbate V, Nardi E, Marzano F, Assante R, Nappi C, Parlati ALM, Basile C, Dellegrottaglie S, Paolillo S, Cuocolo A, Perrone-Filardi P. ^{123}I -MIBG imaging in heart failure: impact of comorbidities on cardiac sympathetic innervation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2023;50(3):813-824. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05941-3>
13. Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е., Меркулова И.Н. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология.* 2004;44(7):46-52.
Kozlovskaya IYu, Shitov VN, Samoilenko LE, Merkulova IN. Disorders of the sympathetic innervation of the heart in patients with acute myocardial infarction and unstable angina. *Cardiology.* 2004;44(7):46-52. (In Russ.).
14. Minardo JD, Tuli MM, Mock BH, Weiner RE, Pride HP, Wellman HN, Zipes DP. Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation.* 1988;78(4):1008-1019. <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.4.1008>

Поступила 24.06.2024

Received 24.06.2024

Принята к публикации 26.06.2024

Accepted 26.06.2024

Пациентка среднего возраста с ранней манифестацией постлучевого констриктивного перикардита: клинический случай

© Ю.В. ФРОЛОВА, К.А. ВИЛИЖИНСКАЯ, В.А. ИВАНОВ, Я.А. АЙДАМИРОВ, З.В. ГИОЕВА, М.А. КОЗЛОВА, Л.В. КАКТУРСКИЙ, Д.А. АРЕШИДЗЕ, Е.П. ЕВСЕЕВ

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из ключевых этапов лечения рака молочной железы, с помощью которой достигается стойкая клиническая ремиссия заболевания. При этом ионизирующее излучение в течение последующих 10–20 лет после первого воздействия приводит к фибротическому повреждению всех структур сердца, грудной аорты и легких, вследствие чего возникает вопрос о своевременной диагностике вышеперечисленных осложнений после завершения курса ЛТ. В данной статье представлен клинический случай выполнения успешной радикальной перикардэктомии у пациентки С., 51 года, с ранней манифестацией клиники тяжелой сердечной недостаточности на фоне постлучевого констриктивного перикардита, возникшего спустя 3 года после 23 сеансов ЛТ высокими дозами по поводу рака левой молочной железы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, кардиоонкология, постлучевой констриктивный перикардит.

Информация об авторах:

Фролова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8546-5952>
Вилижинская К.А. — <https://orcid.org/0009-0007-8680-7399>
Иванов В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6277-0375>
Айдамиров Я.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3870-1040>
Гиева З.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>
Козлова М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>
Кактурский Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>
Арешидзе Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>
Евсеев Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3806-9658>
Автор, ответственный за переписку: Вилижинская К.А. — e-mail: kvilzhinskya@yandex.ru

Как цитировать:

Фролова Ю.В., Вилижинская К.А., Иванов В.А., Айдамиров Я.А., Гиева З.В., Козлова М.А., Кактурский Л.В., Арешидзе Д.А., Евсеев Е.П. Пациентка среднего возраста с ранней манифестацией постлучевого констриктивного перикардита: клинический случай. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):98–103. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903198>

A middle-aged patient with early manifestations of post-radiation constrictive pericarditis: case report

© YU.V. FROLOVA, K.A. VILIZHINSKAYA, V.A. IVANOV, YA.A. AIDAMIROV, Z.V. GIOEVA, M.A. KOZLOVA, L.V. KAKTURSKY, D.A. ARESHIDZE, E.P. EVSEEV

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Radiotherapy is one of the key stages in the treatment of breast cancer. This approach contributes to stable clinical remission of disease. At the same time, irradiation leads to fibrotic damage to all structures of the heart, thoracic aorta and lungs over the next 10–20 years after the first exposure. This fact raises the question of timely diagnosis of various complications after radiotherapy. We present a 51-year-old patient after successful total pericardiectomy and early manifestations of severe heart failure due to post-radiation constrictive pericarditis. The last one occurred after 3 years and 23 courses of high-dose radiotherapy for left-sided breast cancer.

Keywords: chronic heart failure, cardio-oncology, post-radiation constrictive pericarditis.

Information about the authors:

Frolova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8546-5952>
Vilzhinskaya K.A. — <https://orcid.org/0009-0007-8680-7399>
Ivanov V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6277-0375>

Aidamirov Ya.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3870-1040>

Gioeva Z.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Kozlova M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>

Kaktursky L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Areshidze D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>

Evseev E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3806-9658>

Corresponding author: Vilizhinskaya K.A. — e-mail: kvilizhinskaya@yandex.ru

To cite this article:

Frolova YuV, Vilizhinskaya KA, Ivanov VA, Aidamirov YaA, Gioeva ZV, Kozlova MA, Kaktursky LV, Areshidze DA, Evseev EP. A middle-aged patient with early manifestations of post-radiation constrictive pericarditis: case report. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):98–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241903198>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 1 млн случаев заболевания раком молочной железы, являющимся лидирующим по уровню смертности среди злокачественных новообразований у женщин. Следует отметить, что благодаря активному внедрению современных высокотехнологичных методов онкологического — таргетной химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ), — выживаемость за последние десятилетия этой категории пациентов значительно улучшилась [1]. По мнению S. Castaneda и J. Strasser, своевременное применение ЛТ снижает риск развития рецидива заболевания при инвазивном раке молочной железы до 70%, при неинвазивном — до 60% [2]. Однако при облучении высокими дозами (>30 Гр/м²) органов средостения происходит повреждение структур сердца (перикарда, миокарда, клапанов, проводящей системы, коронарных артерий), грудной аорты и легких [1, 3, 4]. Ухудшает прогноз наличие факторов риска в анамнезе, среди которых можно выделить высокую суточную дозу облучения (>2 Гр), отсутствие радиационной защиты во время ЛТ, сопутствующую химиотерапию, молодой возраст (<50 лет), наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии, сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию, ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких [4, 5]. Учитывая все вышеперечисленное, многие исследования утверждают, что лучевое поражение сердца развивается крайне медленно и наблюдается в течение 10–20 лет после первого воздействия радиации [6–8], а первичный скрининг, по данным T. Nkomo, рекомендуется проводить не ранее, чем через 10 лет после облучения, или через 5 лет у пациентов с более высоким риском развития осложнений [3].

Мы приводим клинический случай выполнения успешной радикальной перикардэктомии у пациентки среднего возраста с ранней манифестацией тяжелой клиники прогрессирующей сердечной недостаточности на фоне постлучевого констриктивного перикардита, возникшего спустя всего лишь через 3 года после ЛТ высокими дозами по поводу рака левой молочной железы.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 51 года, поступила в отделение приобретенных пороков сердца РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского с жалобами на одышку при минимальной физической на-

грузке, на отеки нижних конечностей. Из анамнеза: в возрасте 48 лет пациентке была выполнена секторальная резекция по поводу рака левой молочной железы с последующей полихимиотерапией (6 курсов) и лучевой терапией (23 сеанса, 62 Гр). Через 1 год отмечено появление и нарастание одышки при незначительных физических нагрузках. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен умеренный перикардиальный выпот (350–400 мл) без признаков тампонады сердца. На фоне комбинированной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами с колхицином продолжительностью в 5 мес без положительной клинико-инструментальной динамики: сохранялся перикардиальный выпот с прогрессированием клинических признаков недостаточности кровообращения. В связи с жалобами на перебои в работе сердца была госпитализирована в стационар по месту жительства, где впервые на электрокардиограмме зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий; назначена терапия (апиксабан 5 мг 2 раза в день, биспролол 2,5 мг 1 раз в день, спиронолактон 50 мг 1 раз в день, торасемид 20 мг 1 раз в день) — без выраженного положительного эффекта. По данным выполненной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости — КТ-картина постлучевого фиброза верхней доли левого легкого с уменьшением ее объема, левосторонний плевральный выпот, гидроперикард, утолщение перикарда (**рис. 1**). По данным магнитно-резонансной томографии сердца с в/в контрастированием выявлена выраженная дилатация правых отделов сердца, субэпикардиальное накопление контрастного вещества в миокарде левого желудочка (ЛЖ) — интрамиокардиальный фиброз. В анализе крови NT-proBNP 11690 пг/мл.

При осмотре при поступлении: состояние средней степени тяжести, цианотичность губ и кончика носа, тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 94 уд. в 1 мин, выслушивается систолический шум во всех точках аускультации с максимальной звучностью на верхушке сердца, ритм галопа, АД симметрично на обеих руках — 90/60 мм рт.ст.; дыхание свободное, ослаблено в нижних отделах легких с обеих сторон, влажных хрипов не определяется, отеки голеней и стоп.

По данным ЭхоКГ при поступлении в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, в полости перикарда эхонегативное пространство общим объемом до 500 мл, определяются крупные образования фибрина, особенно в атриовентрикулярной борозде вдоль правых камер сердца, листки перикарда выражено утолщены за счет фиброза; в проекции обеих плевральных полостей визуализируется жидкость (справа

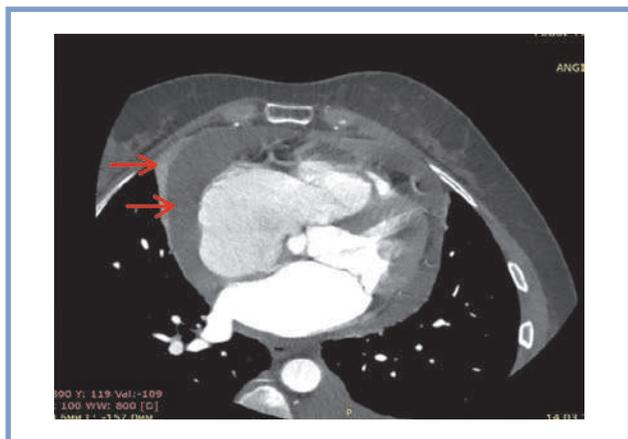


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки. Стрелками указан перикардиальный выпот, утолщение перикарда.

Fig. 1. Chest CT. Pericardial effusion, thickening of the pericardium (arrows).

общим объемом до 450 мл, слева — до 350 мл), с крупными пристеночными включениями фибрина, листки плевры значительно утолщены за счет фиброза; отмечается выраженный фиброз клапанного аппарата сердца: фиброз створок митрального клапана с формированием регургитации III степени; фиброз створок трикуспидального клапана с нарушением их кооптации и регургитацией IV степени; фиброз створок легочного клапана, пиковое давление в стволе легочной артерии 35 мм рт.ст., фиброз аорты и створок аортального клапана без нарушений гемодинамики, объемы ЛЖ и левого предсердия не расширены, ФВ ЛЖ 50%, диастолическая дисфункция ЛЖ нарушена по рестриктивному типу, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки обусловлено повышением диастолического давления в полости правого желудочка; объем правого предсердия увеличен — 95 мл. При общем осмотре — грубый гипертрофический послеоперационный рубец в области левой молочной железы с переходом на левую подмышечную область (рис. 2, 3).

23.06.2023 пациентке в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского в условиях искусственного кровообращения (оперирующий кардиохирург — Е.П. Евсеев) была выполнена операция: субтотальная перикардэктомия, пластика митрального клапана опорным кольцом МедИнж 30, пластика трикуспидального клапана по Де-Вега. По данным гистохимического исследования интраоперационного материала, в перикарде обнаружены обширные поля грубоволокнистого фиброза с участками ангиоматоза, сопровождаемого местами лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 4); на фоне венозного полнокровия в ткани жировой клетчатки отмечены участки кровоизлияний (рис. 5). Результаты трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) подтверждают данные, полученные методами световой микроскопии, демонстрируя отек эндотелия и повышенную проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла (рис. 6).

Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 7-е сутки после операции с рекомендациями по реабилитации. Через 14 дней после выписки стала отмечать возобновление одышки при незначительной физической нагрузке, слабость, быструю утомляемость, в связи с чем была госпитализирована в стационар по месту жительства.



Рис. 2. Послеоперационный рубец после секторальной резекции молочной железы (боковая поверхность тела).

Fig. 2. Postoperative scar after sectoral breast resection (lateral surface of the body).



Рис. 3. Послеоперационный рубец после секторальной резекции молочной железы (передняя поверхность тела).

Fig. 3. Postoperative scar after sectoral breast resection (anterior surface of the body).

18.07.2023 выполнены контрольная МСКТ органов грудной клетки и ЭхоКГ — выявлена жидкость в обеих плевральных полостях: в левой — до 850 мл, в правой — до 300 мл, малый перикардиальный выпот (рис. 7). Выполнена плевральная пункция — эвакуировано 700 мл желтоватой жидкости; по данным цитологии — проба Ривальта положительная, кислотоустойчивые микобактерии и опухолевые клетки не найдены.

На фоне оптимизации консервативной терапии (дапаглифозин 10 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, колхицин 1 г/сут, апиксабан 5 мг/сут, ивабрадин 15 мг/сут) отмечена положительная динамика в виде улучшения общего само-

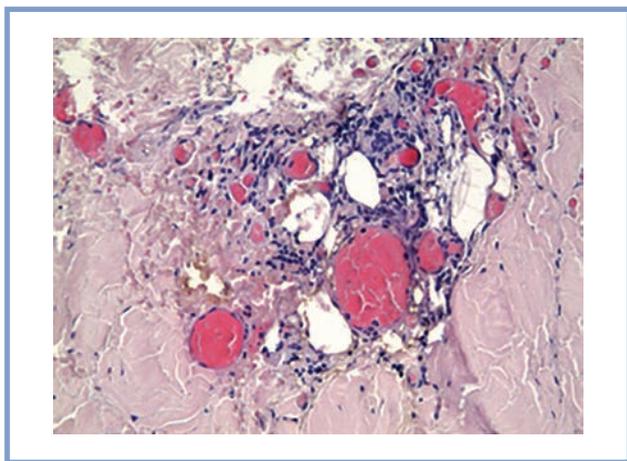


Рис. 4. Перикард. Участок грубоволокнистого склероза с ангиоматозом, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, с агрегацией эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

Fig. 4. Pericardium. Coarse-fibrous sclerosis with angiomatosis, lymphohistiocytic infiltration and erythrocyte aggregation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

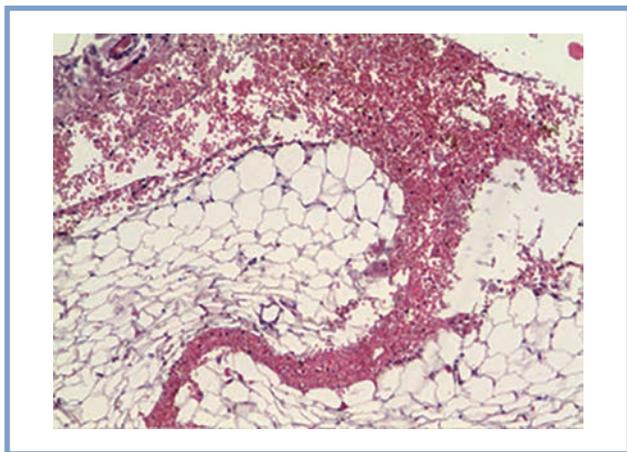


Рис. 5. Перикард. Кровоизлияние в ткани жировой клетчатки на фоне венозного полнокровия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

Fig. 5. Pericardium. Hemorrhage into adipose tissue under venous plethora. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

чувствия, увеличения переносимости физической нагрузки по данным теста 6-минутной ходьбы, по контрольному ЭхоКГ — уменьшение перикардиального выпота (по задней стенке левого желудочка максимально до 3 мм) и плеврального выпота (слева — 250 мл, справа — 220 мл). В настоящее время по данным ЭхоКГ выпота в полости перикарда и плевры нет.

Обсуждение

ЛТ на протяжении многих десятилетий и в настоящее время является одним из ведущих методов лечения злокачественных новообразований органов средостения, пищевода, рака молочной железы, болезни Ходжкина. Однако,

несмотря на свою эффективность в отношении угнетения пролиферации клеток патологического очага и вызова ускоренного апоптоза злокачественных клеток, ионизирующее излучение поражает близлежащие «здоровые» ткани и органы. Проблема воздействия радиоизлучения при ЛТ была и остается актуальной по настоящее время, что особенно подчеркивает внесение постлучевой кардиомиопатии (КМП) в классификацию КМП Европейское общество кардиологов 2023 [9]. Однако до сих пор единые рекомендации по ведению пациентов с постлучевым поражением сердца отсутствуют.

Наиболее ранним осложнением после курса ЛТ является экссудативный перикардит, который диагностируется в 70% случаев; и только в 20% случаев в течение 2 лет развивается констриктивный перикардит. При этом риск прогрессирования данных нозологий увеличивается в 5 раз при увеличении дозы облучения на каждые 10 Гр [10]. В представленном нами случае постлучевой перикардит манифестировал через 3 года после высоких доз облучения с клинической картины прогрессирования СН. На наш взгляд, не менее актуальным представляется вопрос о механизмах накопления и образования перикардиальных выпотов с последующим ускоренным развитием фиброза/кальциноза у данной категории пациентов. В литературе имеются описания того, что высокие дозы облучения средостения стимулируют развитие воспаления в перикарде и со временем по мере того, как иммунная система реагирует на локализованное воспаление, жировая ткань перикарда замещается коллагеном и фибрином, что приводит к фиброзу и кальцификации с последующим нарушением венозного оттока внеклеточной жидкости [11, 12]. В пользу данного предположения свидетельствуют полученные нами результаты гистохимического исследования и ТЭМ интраоперационно иссеченного постлучевого перикарда — в перикарде обнаружены обширные поля фиброза, участки ангиоматоза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, повышенная проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла. С учетом тщательно проведенного анализа полученного патоморфологического биоматериала мы соглашались с мнением авторов вышеописанных патофизиологических путей развития отсроченных кардиотоксичных проявлений ЛТ, приводящих в конечном итоге к необратимому фиброзу/кальцинозу всех структур сердца с формированием постлучевой КМП.

На сегодняшний день одним из приоритетных реконструктивных методов лечения постлучевого поражения сердца и его структур с прогрессирующей клинической картиной ХСН на фоне оптимизированной кардиальной терапии является кардиохирургическое вмешательство. По данным S. Rahwa и соавт., у пациентов с постлучевым констриктивным перикардитом и клиническими признаками прогрессирующей ХСН, перенесших субтотальную или радикальную перикардэктомию, в послеоперационном периоде чаще отмечались осложнения в виде нарушений ритма сердца и массивных плевральных выпотов; при этом общая выживаемость в течение 1 года, 5 и 10 лет после кардиохирургического лечения составила соответственно 73,6, 53,4 и 32,1% [13]. Мы полагаем, что такие показатели обусловлены десятилетиями формировавшейся и прогрессирующей диастолической дисфункцией постлучевого миокарда с исходом в рестриктивные нарушения на фоне обширного интрамиокардиального фиброза.

Наряду с констриктивным перикардитом, неблагоприятным отсроченным осложнением ЛТ также является кальциноз клапанного аппарата сердца с нарушением внутрисердечной гемодинамики, распространенность которого достигает 26% через 10 лет после проведенного облучения и 60% через 20 лет [14]. По данным R. Murgatov и соавт., период от первичного облучения грудной клетки до выполнения кардиохирургического этапа гемодинамически значимой клапанной патологии сердца составляет от 4 до 40 лет [15], что, на наш взгляд, указывает на непредсказуемость сроков манифестации сердечно-сосудистых осложнений после радиотерапии и не позволяет нам достоверно говорить о единой фиксированной временной точке для начала наблюдения за данной категорией кардиоонкопациентов.

В описанном нами клиническом случае мы акцентируем внимание коллег на максимально заблаговременном начале кардиомониторинга за онкологическими пациентами среднего возраста, перенесшими ЛТ высокими дозами, особенно с ранними рисками развития постлучевых осложнений. Кроме того, длительное отсутствие наблюдения по индивидуальному плану приводит не только к необратимому прогрессированию ХСН по рестриктивному типу, тотальному кальцинозу коронарных артерий и клапанного аппарата сердца, но и к развитию «фарфоровой аорты», что крайне повышает риск оперативного вмешательства. Хочется отметить, что на сегодняшний день нет однозначного решения не только в сроках, но и в выборе метода лечения постлучевого поражения сердца. В проведенном ретроспективном исследовании O. Dolmaci и соавт. показали, что использование современных клинических калькуляторов расчета хирургического риска Euroscore I, Euroscore II не позволяет достоверно оценить истинный риск смертности у пациентов с постлучевым поражением органов средостения. Так, при оценке риска смертности, рассчитанного на основании Euroscore I и Euroscore II, средние показатели смертности составили соответственно 6,1 и 3,4%, при этом 10,2% пришлось на фактическую смертность [16].

Для нашей пациентки именно высокая лучевая нагрузка (62 Гр) в совокупности с последующей полихимиотерапией (6 курсов) явилась «пусковым механизмом» столь ранней манифестации выпотного перикардита с дальнейшим прогрессирующим развитием констриктивного перикардита, кальциноза клапанов сердца, интрамиокардиального фиброза (последний был подтвержден данными патоморфологического анализа иссеченного интраоперационно миокарда).

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к минимизации дозы радиоизлучения на область средостения при терапии злокачественных новообразований. В частности, по данным опубликованного мультицентрового исследования, целью которого являлось изучение уменьшения кардиотоксического лучевого воздействия, использование многослойной коллиматорной защиты (с задержкой дыхания во время глубокого вдоха в положении лежа с применением 3D-визуализации при выполнении МСКТ органов средостения) позволяет увеличить расстояние между сердцем и облучаемой областью грудной стенки, а также исключить близлежащие органы из поля облучения [5]. Несмотря на то что протоколы по проведению ЛТ совершенствуются, считаем необходимым продолжать поиск и разработку персонального

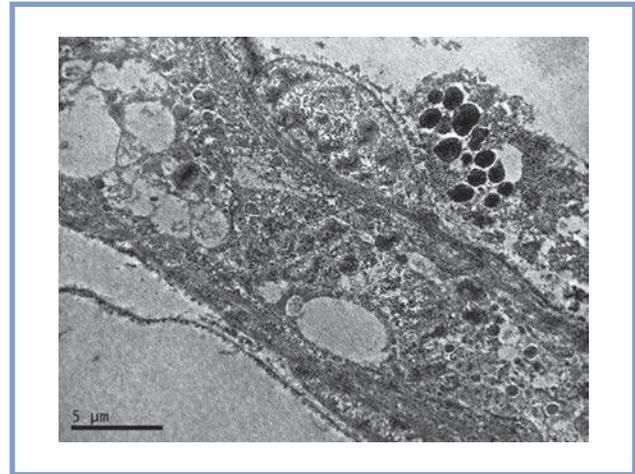


Рис. 6. Ультраструктура перикарда. Сосуды микроциркуляторного русла с отеком эндотелия. ТЭМ×6700.

Fig. 6. Ultrastructure of pericardium. Vessels of microcirculatory bed with edema of endothelium. TEM, ×6700.

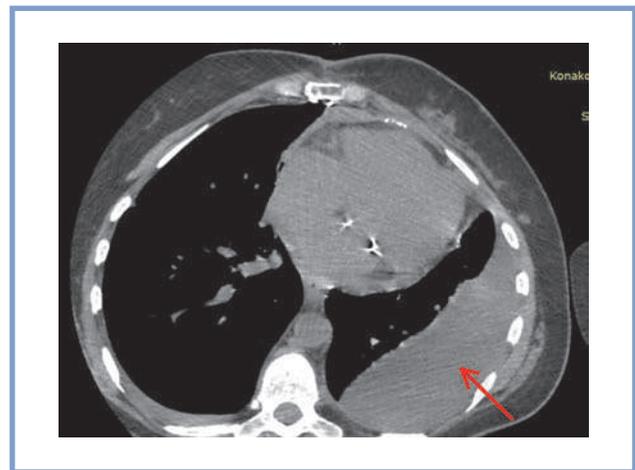


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки. Стрелкой указан массивный выпот в левой плевральной полости.

Fig. 7. Chest CT. Massive left-sided pleural effusion (arrow).

плана динамического наблюдения мультидисциплинарной командой специалистов для пациентов, перенесших ЛТ, поскольку это позволит увеличить их долгосрочную выживаемость на всех этапах онкокардиологического лечения. По нашему мнению, следует стремиться к обязательной патоморфологической диагностике причин постлучевой КМП, так как эти результаты являются абсолютно доказательными и позволяют просчитать факторы риска у конкретного пациента.

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует широкий спектр возможностей анализа структур постлучевого поражения сердца в условиях современной кардиохирургической клиники, в том числе с учетом меняющейся парадигмы в отношении возникновения посту-

чевого констриктивного перикардита с фиксированной временной точкой от 10 до 20 лет в сторону сокращения этого временного промежутка до 3 лет. При оценке радиационно-индуцированных заболеваний сердца и риска прогрессирования «необратимых» осложнений требуется, прежде всего, мультидисциплинарный подход как для своевременного назначения оптимизирован-

ной лекарственной терапии, так и для определения благоприятных сроков проведения кардиохирургического вмешательства.

Работа выполнена в рамках НИР FURG-2024-0016

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patil S, Pingle SR, Shalaby K, Kim AS. Mediastinal irradiation and valvular heart disease. *Cardiooncology*. 2022;8(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40959-022-00133-2>
2. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2017;26(3):371-382.
3. Nkomo VT, El-Am EA. The Complex Treatment of Postradiation Valvular Heart Disease. *JACC: Case Reports*. 2022;8:101652. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2022.09.019>
4. Menezes KM, Wang H, Hada M, Saganti PB. Radiation Matters of the Heart: A Mini Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:83. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00083>
5. Peix A, Aylan P, Barreda AM. Cancer and Postradiotherapy Cardiotoxicity: How to Face Damage in Women's Hearts? *European Cardiology*. 2023;29:18:e08. <https://doi.org/10.15420/ecr.2022.36>
6. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacemi Y, Bollet M, Chauvet B, Cowen D, Cutuli B, Fourquet A, Hannoun-Levi JM, Leblanc M, Mahe MA. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20 Suppl:S139-146. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.025>
7. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):1641-1649. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>
8. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, Daniels TB, Rule WG, Schild SE, Vargas CE, Mookadam F. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018;16(12):931-950. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1538785>
9. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E. ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503-3626.
10. Ellahham S, Khalouf A, Elkhazendar M, Dababo N, Manla Y. An overview of radiation-induced heart disease. *Radiation Oncology Journal*. 2022;40(2):89-102. <https://doi.org/10.3857/roj.2021.00766>
11. Narowska G, Gandhi S, Tzeng A, Hamad EA. Cardiovascular Toxicities of Radiation Therapy and Recommended Screening and Surveillance. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(11):447. <https://doi.org/10.3390/jcdd10110447>
12. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiology and Oncology*. 2018;53(1):1-5. <https://doi.org/10.2478/raon-2018-0035>
13. Pahwa S, Crestanello J, Miranda W, Bernabei A, Polycarpou A, Schaff H, Dearani J, Stulak J, Pochettino A, Daly R, Lahr B, Viehman J, Greason K. Outcomes of pericardiectomy for constrictive pericarditis following mediastinal irradiation. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(12):4636-4642. <https://doi.org/10.1111/jocs.15996>
14. Belzile-Dugas E, Eisenberg JM. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(18):e021686. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021686>
15. Muratov RM, Babenko SI, Sachkov AS, Soboleva NN, Andrianova EA. Post Radiotherapy Lesions of the Heart Valves. Principles of Diagnosis and Results of Treatment. *Kardiologija*. 2019;59(3):36-42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10239>
16. Dolmazi OB, Farag ES, Boekholdt SM, van Boven WJP, Kaya A. Outcomes cardiac surgery after mediastinal radiation therapy: A single-center experience. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(3):612-619. <https://doi.org/10.1111/jocs.14427>

Поступила 21.01.2024
Received 21.01.2024
Принята к публикации 22.02.2024
Accepted 22.02.2024

Опыт эндоваскулярного закрытия открытого овального окна под контролем внутрисердечной эхокардиографии без применения флюороскопии

© А.С. ТЕРЕШЕНКО, Е.В. МЕРКУЛОВ, Г.К. АРУТЮНЯН, М.Р. АЗИМОВА, К.Н. КОСТИНА, О.А. СИВАКОВА, О.В. САПЕЛЬНИКОВ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Внутрисердечная эхокардиография (ВСЭхоКГ) — метод ультразвуковой визуализации, позволяющий получать изображения в высоком разрешении в режиме реального времени. Применение ВСЭхоКГ для выполнения эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО) позволяет осуществить вмешательство без общего наркоза, сократить время операции, свести к минимуму лучевую нагрузку, снизить количество задействованного медицинского персонала. В статье рассмотрены показания и ограничения для выполнения манипуляции, выполнено сравнение ВСЭхоКГ с трансторакальной эхокардиографией и чреспищеводной эхокардиографией. Нами описан клинический случай, когда применение флюороскопического контроля оказалось неинформативно, в связи с чем произведена ВСЭхоКГ. В завершение представлен первый опыт применения данной методики для закрытия ООО без флюороскопии в условиях рентгеноперационной.

Ключевые слова: внутрисердечная эхокардиография, трансторакальная эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, открытое овальное окно, эндоваскулярная хирургия.

Информация об авторах:

Терешенко А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4198-0522>
Меркулов Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>
Арутюнян Г.К. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>
Азимова М.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-7092-8689>
Костина К.Н. — <https://orcid.org/0009-0006-6687-5821>
Сивакова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0060-095X>
Сапельников О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>
Автор, ответственный за переписку: Терешенко А.С. — e-mail: Andrew034@yandex.ru

Как цитировать:

Терешенко А.С., Меркулов Е.В., Арутюнян Г.К., Азимова М.Р., Костина К.Н., Сивакова О.А., Сапельников О.В. Опыт эндоваскулярного закрытия открытого овального окна под контролем внутрисердечной эхокардиографии без применения флюороскопии. *Кардиологический вестник*. 2024;19(3):104–110. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419031104>

Endovascular closure of patent foramen ovale under intracardiac echocardiography guidance without fluoroscopy

© A.S. TERESHCHENKO, E.V. MERKULOV, G.K. ARUTYUNYAN, M.R. AZIMOVA, K.N. KOSTINA, O.A. SIVAKOVA, O.V. SAPELNIKOV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Intracardiac echocardiography (ICE) is a method of ultrasound imaging providing high-resolution images in real time. ICE for endovascular closure of patent foramen ovale (PFO) excludes general anesthesia, shortens surgery time, minimizes radiation exposure and reduces the number of necessary specialists. We consider the indications and limitations for this manipulation and compare ICE with transthoracic and transesophageal echocardiography. We present a case when fluoroscopic control was uninformative that required ICE. Finally, we describe own experience of ICE for endovascular closure of PFO without fluoroscopy.

Keywords: intracardiac echocardiography, transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography, patent foramen ovale, endovascular surgery.

Information about the authors:

Tereshchenko A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4198-0522>
Merkulov E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Arutyunyan G.K. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>
Azimova M.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7092-8689>
Kostina K.N. — <https://orcid.org/0009-0006-6687-5821>
Sivakova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0060-095X>
Sapelnikov O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>
Corresponding author: Tereshchenko A.S. — e-mail: Andrew034@yandex.ru

To cite this article:

Tereshchenko AS, Merkulov EV, Arutyunyan GK, Azimova MR, Kostina KN, Sivakova OA, Sapelnikov OV. Endovascular closure of patent foramen ovale under intracardiac echocardiography guidance without fluoroscopy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(3):104–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202419031104>

Введение

Открытое овальное окно (ООО) относится к малым аномалиям развития сердца и представляет щелевидное отверстие в области овальной ямки, не сопровождающееся дефицитом ткани и работающее по типу клапана со стороны левого предсердия (ЛП). ООО — наиболее распространенная кардиальная аномалия, встречающаяся у 25–30% взрослого населения [1, 2]. В большинстве случаев ООО остается безобидной диагностической находкой. В отдельных ситуациях при данной аномалии может произойти криптогенный инсульт. В рамках криптогенного подтипа выделяют эмболический инсульт из неустановленного источника (Embolic Stroke of Undetermined Source) [3].

Одной из наиболее вероятных причин его развития является миграция тромба из вен нижних конечностей и прохождение его через ООО или формирование тромба непосредственно в тоннеле овального окна [4]. Частота повторных инсультов может достигать 30% среди всех пациентов после первого эпизода эмболии, что указывает на значимость вторичной профилактики [2]. Эндоваскулярное закрытие ООО считается безопасным вмешательством с высокой эффективностью. По данным крупных рандомизированных международных исследований RESPECT, REDUCE и DEFENCE-PFO [5–7], было показано, что вторичная профилактика эмболического инсульта путем закрытия ООО в долгосрочной перспективе превосходит антитромбоцитарную терапию. Стоит отметить, что некоторые анатомические особенности ООО, такие как туннелевидное строение и небольшой размер, требуют дополнительной визуализации при проведении операции. Традиционным способом визуализации предсердных структур и межпредсердной перегородки (МПП) при проведении эндоваскулярного закрытия ООО является чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ). Альтернативой ЧПЭхоКГ может служить и ВСЭхоКГ — инвазивная методика, основанная на ультразвуковой (УЗ) визуализации структур сердца и сосудов при помощи датчика, введенного через бедренную вену в полость правого предсердия, позволяющая получать изображения высокого качества.

Закрытие ООО под контролем ЧПЭхоКГ

При проведении ЧПЭхоКГ возможна визуализация МПП в стандартных для данного метода позициях: по короткой оси — позиция аортального клапана, по сагитальной продольной оси — бикавальная позиция. Строгое по-

ложение датчика и ангуляция не являются внутренними ориентирами в данном случае. В роли внутреннего ориентира для аортального клапана выступает фиброзное кольцо аорты. Бикавальная позиция в свою очередь достигается в нижней пищеводной позиции на 90–120° так, чтобы по центру визуализировалась полость правого предсердия (ПП), полость ЛП и отделяющая их МПП, что позволяет оценить морфологические характеристики МПП на всем протяжении, визуализировать прохождение проводника через ООО.

ЧПЭхоКГ является традиционным методом УЗ-контроля при эндоваскулярном закрытии ООО. Главное ограничение применения данного метода — длительное нахождение датчика в пищеводе, вызывающее выраженный дискомфорт у пациента, в связи с чем требуется интубация трахеи и проведение анестезиологического пособия. Это в свою очередь увеличивает время операции, требует большего числа медицинских специалистов и младшего медперсонала, а также ассоциировано с дополнительными рисками осложнений [8].

Закрытие ООО под контролем ВСЭхоКГ

ВСЭхоКГ — метод, способный обеспечить визуализацию структур сердца в режиме реального времени с высоким разрешением, производя непрерывный мониторинг расположения катетера внутри сердца и раннее распознавание операционных осложнений, таких как образование тромбов и перикардальный выпот. Дополнительными преимуществами являются хорошая переносимость пациентом, сокращение времени проведения операции и отсутствие необходимости в общей анестезии. ВСЭхоКГ — инвазивная методика, основанная на УЗ-визуализации структур сердца и сосудов при помощи датчика, введенного через бедренную или подключичную вену в правые камеры сердца [1]. Исходно флюороскопия использовалась только до того момента, как катетер ВСЭхоКГ достигнет ПП, однако с накоплением даже небольшого опыта проведение датчика не требует рентгенологического контроля в связи с хорошей визуализацией во время его проведения. Это позволяет полностью исключить лучевое воздействие как на пациента, так и на медицинский персонал, что может иметь решающее значение для детей и беременных. В исследовании A. Zietz и соавт. [9] было показано, что ВСЭхоКГ может выявить анатомические дефекты/аномалии, пропущенные при трансэзофагальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), включая миксому предсер-

дий, тромбоз сети Киари и дополнительные дефекты перегородки. Кроме того, ВСЭхоКГ является методом выбора в диагностике сложных приобретенных и врожденных пороков сердца [10].

В настоящий момент существуют две технологии датчиков ВСЭхоКГ — с радиальной визуализацией и мультичастотный.

Датчик с радиальной визуализацией

Используется один пьезоэлектрический элемент с частотой УЗ-излучения 9 МГц, вращающийся с частотой 1800 оборотов в 1 мин и находящийся на дистальной части катетера диаметром 8 Fr (Clear View, «Cardiovascular Imaging Systems», США).

Вращающийся датчик отображает поперечное сечение в радиальной плоскости на 360°, перпендикулярно длинной оси катетера. При максимальном смещении катетера возможно получение трехмерных изображений. Преимущество данной методики состоит в возможности получения изображений в ближнем поле размером до 6—8 см, но ограничено для получения изображений в дальнем поле. Другим недостатком метода является сложность интерпретации полученных данных [11].

Мультичастотный датчик (секторальный)

Используется электронная фазированная решетка из 64 кристаллов, находящихся на дистальной части управляемого катетера диаметром 8 или 10 Fr, с частотой УЗ-излучения 5—12 МГц. Данный датчик может отклоняться в 4 направлениях (переднем, заднем, правом и левом) (View-Flex Xtra ICE Catheter, «Abbott», США). Векторный формат сканирования позволяет получать весь спектр серошальных срезов в любой плоскости, основан на доплеровском и цветовом доплеровском картировании. Дополнительным преимуществом данного датчика является возможность получения изображений, привычных специалистам по эхокардиографии, в дальнем поле — до 15 см [11, 12].

Сравнительная характеристика использования ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и ВСЭхоКГ при выполнении операции по закрытию ОО

ТТЭхоКГ с навигационной целью в условиях операционной стала применяться на ранних этапах эндоваскулярных вмешательств, в том числе для контроля за эффективностью и безопасностью закрытия ОО. Ценность этого метода заключается в относительной дешевизне, широкой доступности и возможности многократного использования УЗ-датчика. Основным недостатком ТТЭхоКГ является низкое качество получаемого изображения из-за особенностей трансторакального доступа и положения больного на спине. Это в значительной мере ограничивает возможности ТТЭхоКГ при имплантации окклюдера, однако не считается противопоказанием к выполнению такого подхода [13].

ЧПЭхоКГ на данный момент — это широко распространенный метод изучения морфофункциональных характеристик камер сердца.

Преимуществом данного метода, как и при ТТЭхоКГ, является возможность многократного использования УЗ-датчика, однако это требует специальной его подготовки в виде стерилизации перед каждым использованием [8, 13].

При введении датчика в пищевод ввиду непосредственной близости к сердцу и аорте, а также отсутствия структур, затрудняющих эхолокацию, возможна визуализация камер сердца в высоком качестве в режиме реального времени. Однако у данного метода есть ряд недостатков, таких как необходимость общей анестезии и связанное с этим большее число специалистов, выраженный дискомфорт у пациента, возможность травмирования пищевода. Кроме того, выделяют абсолютные и относительные противопоказания к проведению ЧПЭхоКГ. К абсолютным противопоказаниям относятся все состояния, связанные с обструктивными процессами в пищеводе, такими как стриктура пищевода, кровотечения пищевода, дивертикул верхней и средней трети пищевода и опухоли. К относительным противопоказаниям относятся варикозное расширение вен пищевода и дивертикул в нижней трети пищевода. Таким образом, перед проведением ЧПЭхоКГ пациенту необходимо выполнение эзофагогастроуденоскопии [14].

ВСЭхоКГ имеет ряд достоинств, среди которых выделяют хорошую переносимость пациентом, отсутствие необходимости общей анестезии, сокращение времени вмешательства, сведение к минимуму лучевой нагрузки. Высококачественная визуализация внутрисердечных структур в режиме реального времени и возможность интраоперационного контроля позиционирования устройств позволяют эффективно использовать ВСЭхоКГ при проведении транскатетерных вмешательств, таких как радиочастотная абляция (РЧА), имплантация окклюдеров в МПП и эндоваскулярное закрытие ОО. Ограничивают применение метода высокая стоимость датчика и отсутствие опыта у специалистов. Несмотря на то что безопасность ВСЭхоКГ широко признана, это все еще инвазивное вмешательство, поэтому возможно возникновение осложнений, связанных с пункцией центральных вен и проведением датчика в ПП [10].

Опыт использования ВСЭхоКГ при транскатетерной абляции нарушений ритма сердца

РЧА и криоабляция устьев легочных вен являются наиболее широкой областью применения ВСЭхоКГ на сегодняшний день [15]. Методика используется для детальной визуализации расположения эндокардиальных катетеров, оценки структур сердца, включая анатомию легочных вен, и исключения тромбоза ушка ЛП. Позволяет осуществлять контроль прилегания абляционного катетера к эндокарду, окклюзии легочных вен криобаллоном [16]. Кроме того, ВСЭхоКГ применяется при выполнении пункции МПП для обеспечения наиболее безопасного места пункции [17]. Важное значение имеет возможность интраоперационного контроля гемоперикарда и тромбообразования, что позволяет избежать тяжелых осложнений, таких как тампонада сердца и тромбоэмболия. Кроме того, посредством ВСЭхоКГ производится оценка физиологии легочных вен до и после абляции [12].

В «золотой стандарт» предоперационного обследования входит выполнение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). При этом полу-

ченные изображения могут быть интегрированы в сформированные во время процедуры трехмерные реконструкции. Однако данные исследования являются достаточно дорогостоящими, связаны с необходимостью введения контраста, дополнительной лучевой нагрузкой (при КТ), а также с увеличением сроков предоперационной подготовки.

Данные, полученные при КТ (МРТ) и ВСЭхоКГ, отражающие размеры, объем и анатомические особенности ЛП, различаются минимально в зависимости от изменяющегося внутрисосудистого объема и давности проведенного исследования.

При эндоваскулярном закрытии ООО необходимы контроль расположения окклюдера в МПП, оценка анатомии и интраоперационный контроль за осложнениями. При стандартном подходе используются ТТЭхоКГ с определенными ограничениями визуализации, ЧПЭхоКГ с необходимостью проведения анестезиологического пособия или ВСЭхоКГ.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (далее — НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова) выполнено несколько процедур по эндоваскулярному закрытию ООО в сочетании с ВСЭхоКГ.

Клинический случай

Пациентка *Н.*, 27 лет, в возрасте 26 лет без предшествующего анамнеза перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. При обследовании пациентки были исключены все типичные факторы развития инсульта (стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, фибрилляция предсердий и пр.). При проведении ТТЭхоКГ заподозрено ООО, с целью уточнения выполнена ЧПЭхоКГ. По данным исследования, выявлено протяженное туннелевидное ООО (9 мм) со сбросом крови справа налево диаметром 2 мм. Одномоментно выполнена проба с ажитированным раствором (пузырьковая проба) с маневром Вальсальвы. За три сердечных сокращения в полость ЛП поступило более 30 пузырьков воздуха. Учитывая высокий балл по шкале взаимосвязи развития инсульта по причине ООО (RoPE — Risk of Paradoxical Embolism) [18], наличие большого право-левого шунта, аневризмы МПП как независимого предиктора инсульта у пациентов с ООО и отсутствие других очевидных причин инсульта, было принято решение об эндоваскулярном закрытии ООО. Попытки провести проводник через ООО на протяжении 57 мин флюороскопии не увенчались успехом из-за узкого и протяженного туннеля. От интраоперационного проведения ЧПЭхоКГ пациентка отказалась, в связи с чем была выполнена пункция общей бедренной вены слева; в полость ПП заведен датчик ВСЭхоКГ. Благодаря превосходной визуализации проводник беспрепятственно проведен через ООО и имплантирован окклюдер в области овальной ямки. Время выполнения вмешательства с ВСЭхоКГ составило 13 мин. Мы видим, что применение ВСЭхоКГ у представленной пациентки позволило имплантировать устройство, тем самым выполнить вторичную профилактику инсульта, минимизировать дальнейшую лучевую нагрузку и не использовать анестезиологическое пособие для проведения ЧПЭхоКГ. Выполнен мануальный гемостаз места доступа и через 1 сут пациентка была выписана

на из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему лечению.

Опыт эндоваскулярного закрытия ООО под контролем ВСЭхоКГ

В НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова была госпитализирована пациентка *Ц.*, 32 лет. Из анамнеза известно, что с 11 лет предьявляет жалобы на мигрень с аурой в виде мелькания пятен перед глазами. Наблюдается у невролога, принимает нестероидные противовоспалительные препараты для купирования головных болей. В мае 2023 г. по назначению гинеколога начала прием оральных контрацептивов. В июне 2023 г. на фоне полного благополучия отметила появление ауры, сопровождающейся нарушениями речи, в связи с чем была госпитализирована в неврологическое отделение городской клинической больницы по месту жительства. На проведенной МРТ: картина лакунарного ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА). В рамках диагностического обследования проведена ТТЭхоКГ, по данным которой структурной патологии сердца не выявлено, однако обращала внимание аневризма МПП с выбуханием в полость ПП R-типа, на фоне которого нельзя было исключить наличие ООО со сбросом крови слева направо. В последующем, после проведенной нейрометаболической терапии, в связи с выявленными изменениями была направлена в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова для дальнейшего обследования. К моменту госпитализации не сохранялось существенного неврологического дефицита. С целью исключения типичных причин острого нарушения мозгового кровообращения проведено расширенное обследование. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы отклонений не выявлено. Дополнительно проведено генетическое исследование на различные формы тромбофилии. Данных за антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С, S, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III не получено.

В отношении диагностического поиска криптогенного инсульта проведена транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой в СМА. По результатам пробы получен занавес из множественных высокоинтенсивных эхосигналов в СМА, что соответствует IV степени по NITS. Вторым этапом выполнена ЧПЭхоКГ с пузырьковой пробой, по данным которой выявлено ООО со сбросом крови слева направо, диаметр шунта 2 мм, также имелась аневризма МПП диаметром 25×11 мм. При «тугом» контрастировании правых отделов сердца ажитированным физиологическим раствором и проведении пробы Вальсальвы отмечалось выраженное (>25 единиц) поступление пузырьков воздуха в левые отделы сердца — проба положительная (рис. 1), соответствует R-L-значимому шунту. Дополнительных экзогенных образований в полостях сердца и ушках предсердий не выявлено.

Проведена оценка риска парадоксальной эмболии по шкале RoPE, которая составила 8 баллов [18], что свидетельствует об ООО-ассоциированном инсульте.

Эндоваскулярное закрытие ООО проводилось в рентгеноперационной. Выполнены две пункции правой бедренной вены на расстоянии 2 см друг от друга. Для использования ВСЭхоКГ установлен интродьюсер 10 Fr, для про-

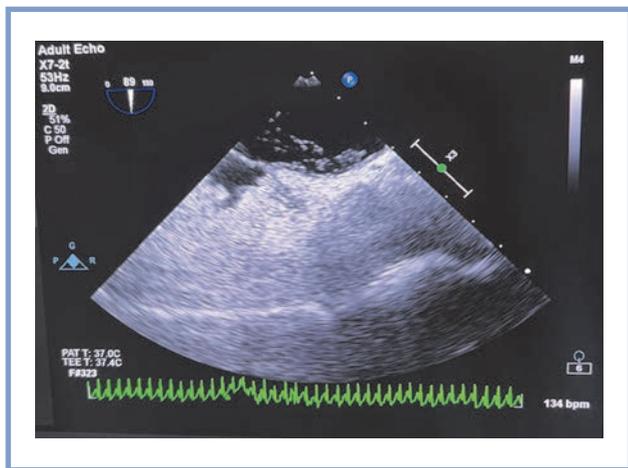


Рис. 1. ЧПЭхоКГ с пузырьковой пробой.

Fig. 1. TEE with bubble test.

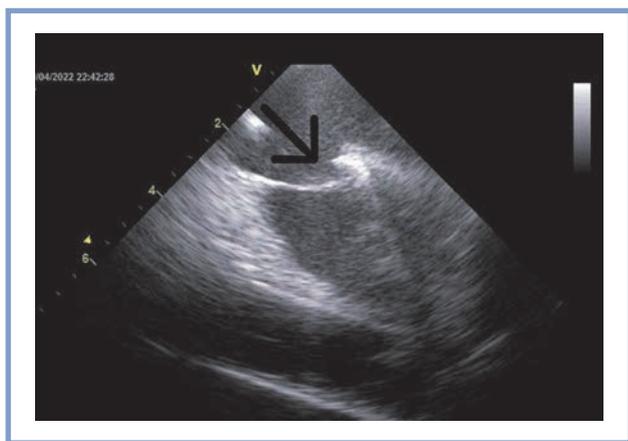


Рис. 2. Проведение проводника через ООО под ВСЭхоКГ-контролем.

Fig. 2. ICE-guided passing a guidewire through PFO.

ведения эндоваскулярного закрытия ООО — интродьюсер 6 Fr. Первым этапом в полость ПП заведен датчик ВСЭхоКГ 10 Fr (AcuNav, «Siemens AG», Германия). После визуализации МПП под контролем ВСЭхоКГ по диагностическому проводнику (0,035") к ООО подведен мультипозиционный катетер 6 Fr (MP2). В полость ЛП через ООО при поддержке катетера проведен диагностический проводник (0,035"). Расположение J-кончика проводника в полости ЛП контролировалось датчиком ВСЭхоКГ (рис. 2).

После подтверждения наличия мультипозиционного катетера в полости ЛП произведена замена диагностического проводника на сверхжесткий. Интродьюсер 6 Fr удален из бедренной вены. По сверхжесткому проводнику в полость ЛП проведена система доставки 9 Fr, что представлено на рис. 3. Как видно, ВСЭхоКГ-контроль обеспечивает хорошую визуализацию и позволяет определить глубину погружения инструментов в полость ЛП.

С целью эндоваскулярного закрытия ООО, учитывая аневризматическое выбухание МПП в полость ПП, с целью стабилизации МПП выбран окклюдер для закрытия ООО с дисками 23/35 мм. После тщательного промывания

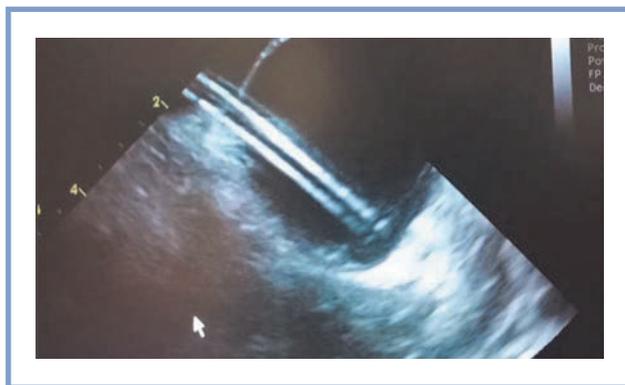


Рис. 3. Заведение системы доставки 9 Fr в полость ЛП под ВСЭхоКГ-контролем.

Fig. 3. ICE-guided insertion of 9 Fr delivery system into the left atrium.



Рис. 4. Раскрытие диска окклюдера в ЛП под ВСЭхоКГ-контролем.

Fig. 4. ICE-guided opening of occluder disc in the left atrium.

и сбора устройства произведены тракция окклюдера и раскрытие его диска в полости ЛП (рис. 4).

После того как был раскрыт первый диск, происходит его подтягивание к МПП и раскрытие второго диска в полости ПП. Для контроля позиции и устойчивости устройства проведен тест с подтягиванием. Устройство анатомически установлено правильно (рис. 5).

С целью оценки функциональной правильности имплантации окклюдера выполнена повторная пузырьковая проба с азитированным раствором, по данным которой в полости ЛП не зафиксировано пузырьков воздуха. Осуществлены отсоединение устройства от системы доставки, ТТЭхоКГ-контроль позиции устройства и перикарда (рис. 6).

После извлечения системы доставки и датчика ВСЭхоКГ выполнен мануальный гемостаз мест пункции бедренной вены и наложена давящая повязка. Время вмешательства составило 37 мин. С целью закрытия ООО не были использованы анестезиологическое пособие и флюороскопическое излучение. Пациентка перенесла процедуру удовлетворительно.

При контрольной ТТЭхоКГ окклюдер имплантирован в анатомически типичном месте, плотно фиксирован, сброса крови на уровне МПП нет. Жидкости в полости перикарда не отмечено (см. рис. 6).

Послеоперационный период прошел без особенностей. Пациентка выписана на 2-е сутки после операции, реко-

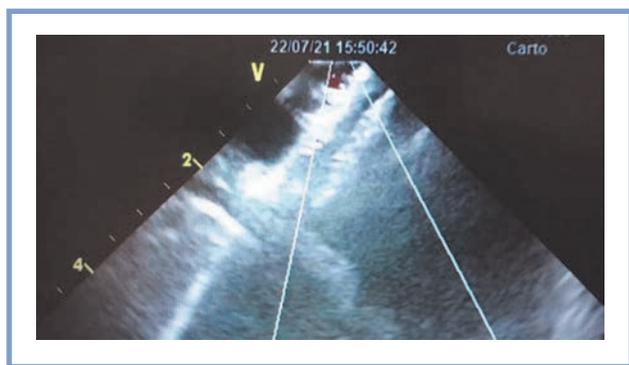


Рис. 5. Результат имплантации окклюдера в ООО под ВСЭхоКГ-контролем. Диски плотно прилегают к МПП.

Fig. 5. ICE-guided implantation of occluder into PFO. Discs are tightly adjacent to the interatrial septum.

мендован прием двойной антиагрегантной терапии (100 мг ацетилсалициловой кислоты и 75 мг клопидогрела) утром в течение 3 мес с последующей отменой клопидогрела.

Заключение

Нам представляется очевидным, что ВСЭХО играет одну из ключевых ролей у пациентов с ООО. На сегодняшний день количества исследований, позволяющих сравнить эффективность различных методик визуализации внутрисердечных структур, достаточно, чтобы говорить о том, что ВСЭхоКГ в сравнении с ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ является наиболее чувствительным и безопасным УЗ-методом верификации оптимального позиционирования системы для проведения такого интервенционного вмешательства,



Рис. 6. Контрольная ЭхоКГ. Имплантированный окклюдер в проекции МПП.

Fig. 6. Control echocardiography. Implanted occluder in the interatrial septum.

как операция по закрытию ООО. Представленный случай закрытия ООО без использования флюороскопии позволит расширить возможности по эндоваскулярному закрытию ООО у ряда пациентов, у которых невозможно или нежелательно использовать ионизирующее облучение, таких как дети и беременные.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Han KN, Ma XT, Yang SW, Zhou YJ. Intracardiac echocardiography in the diagnosis and closure of patent foramen ovale. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2021;18(9):697-701. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.09.009>
- Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Петриков С.С. Открытое овальное окно как причина криптогенного ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):53-59. Ramazanov GR, Kovaleva EA, Akhmatkhanova LKh-B, Petrikov SS. Patent foramen ovale as a cause of cryptogenic ischemic stroke. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(2):53-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-2-53-59>
- Hart R, Diener H, Coutts S, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurology*. 2014;13(4):429-438. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70310-7)
- Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Макеев М.И., Меркулов Е.В., Трипотень М.И., Панченко Е.П. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1109-1114. Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, Merkulov EV, Tripoteny MI, Panchenko EP. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(9):1109-1114. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201842>
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(11):1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(11):1033-1042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>
- Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2335-2342. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.046>
- Сафронов С.Н., Коршунов Д.И., Носенко Н.С. Предоперационная и интраоперационная 2D-чреспищеводная эхокардиография при эндоваскулярном закрытии дефекта межпредсердной перегородки. *Медицинский алфавит*. 2023;1(7):22-26. Safronov SN, Korshunov DI, Nosenko NS. Preoperative and intraoperative 2D transesophageal echocardiography for endovascular closure of atrial septal defect. *Medical alphabet*. 2023;1(7):22-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-7-22-26>
- Zietz A, Sutter R, De Marchis GM. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with a cryptogenic stroke linked to patent foramen ovale – A review of the literature. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:336. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00336>

10. Gianni C, Della Rocca DG, Horton RP, Burkhardt JD, Natale A, Al-Ahmad A. Real-Time 3D Intracardiac Echocardiography. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2021;13(2):419-426. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.03.006>
11. Enriquez A, Saenz LC, Rosso R, Silvestry FE, Callans D, Marchlinski FE, Garcia F. Use of Intracardiac Echocardiography in Interventional Cardiology: Working With the Anatomy Rather Than Fighting It. *Circulation*. 2018;137(21):2278-2294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031343>
12. Сапельников О.В., Партигулова А.С., Саидова М.А., Акчурин Р.С. Роль внутрисердечной эхокардиографии в клинической электрофизиологии. *Кардиология*. 2015;1:64-69. Sapelnikov OV, Partigulova AS, Saidova MA, Akchurin RS. The role of intracardiac echocardiography in clinical electrophysiology. *Cardiology*. 2015;1:64-69. (In Russ.).
13. Ардашев А.В., Мангутов Д.А., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., Шавапов А.А., Чернов М.Ю., Пестовская О.Р., Корнеев Н.В. Сравнение чувствительности трансторакальной, чреспищеводной и внутрисердечной эхокардиографии при выполнении транссептальной пункции в ходе радиочастотной абляции в левом предсердии. *Кардиология*. 2010;50:22-28. Ardashev AV, Mangutov DA, Rybatchesko MS, Zhelyakov EG, Shavarov AA, Chernov MY, Pestovskaya OR, Korneev NV. Comparison of Sensitivity of Transthoracic, Transesophageal, and Intracardiac Echocardiography for Guiding Transseptal Puncture During Radiofrequency Ablation in the Left Atrium. *Cardiology*. 2010;50:22-28. (In Russ.).
14. Костин В.С., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Куликов А.А., Гусейнли Э.Г., Верещагина А.В., Ардус Д.Ф., Акчурин Р.С. Нефлюороскопический подход к криобаллонной абляции фибрилляции предсердий. (Результаты годового наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):49-57. Kostin VS, Sapelnikov OV, Uskach TM, Cherkashin DI, Grishin IR, Kulikov AA, Guseynli EG, Vereshchagina AV, Ardus DF, Akchurin RS. Non-fluoroscopic approach to cryoballoon ablation for atrial fibrillation. (1 year follow-up results). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604149>
15. Сапельников О.В., Ардус Д.Ф., Костин В.С., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Богатырева К.Б., Емельянов А.В., Куликов А.А., Николаева О.А., Акчурин Р.С. Нефлюороскопический подход к катетерному лечению фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3928. Sapelnikov OV, Ardus DF, Kostin VS, Uskach TM, Cherkashin DI, Grishin IR, Bogatyreva KB, Emelyanov AV, Kulikov AA, Nikolaeva OA, Akchurin RS. Nonfluoroscopic catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3928. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3928>
16. Szegedi N, Kropotkin E, Traykoc V, Abdrakhmanov A, Lorgat F, Sapelnikov O, Simons S, Amin M. Routine use of a 3D mapping system in the ablation of supraventricular arrhythmias with as low as reasonably achievable X-ray exposure (AALAR): protocol for a prospective, observational, multicentre, multinational, open-label registry study. *BMJ Open*. 2023;13(8):e072181. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072181>
17. Пономаренко А.В., Елемесов Н.А., Перегудов И.С., Жижов Р.Э., Баранова В.В., Фишер Е.В., Шабанов В.В., Чернявский А.М., Романов А.Б. Клинический случай транссептальной пункции через окклюдер в межпредсердной перегородке у пациента с фибрилляцией предсердий для выполнения радиочастотной катетерной абляции с роботизированной магнитной навигацией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(1):114-119. Ponomarenko AV, Yelemessov NA, Peregudov IS, Zhizhov RE, Baranova VV, Fisher EV, Shabanov VV, Chernyavskiy AM, Romanov AB. Transseptal puncture through the atrial septal occluder in patient with atrial fibrillation for guided radiofrequency ablation procedure using remote magnetic navigation: A clinical case. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(1):114-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-1-114-119>
18. Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, Smalling RW, Juni P, Mattle HP, Meier B, Thaler DE. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119-3123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029350>

Поступила. 24.10.2023

Received 24.10.2023

Принята к публикации 17.01.2024

Accepted 17.01.2024

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 в 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 сверху 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 медицин-

ских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для 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 (автоматическое транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008.
Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.
Infektsii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. M.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8.
Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Кардосал®

олмесартан медокомил



Кардосал® (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью¹ и дополнительными ангиопротективными свойствами²⁻³

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Кардосал® 10, 20 и 40, используя QR-код. 2. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUPTOIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation. 2004;110(9):1103-1107. doi:10.1161/01.CIR.0000140265.21608.8E. 3. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. J Am Soc Hypertens. 2008;2(3):165-172. doi:10.1016/j.jash.2007.11.001

² **Дизайн:** рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы IIIb с параллельными группами. **Цель:** оценить противоспалительное действие олмесартана в дозе 20 мг/сут при монотерапии и в комбинации с правастатином в дозе 20 мг/сут (n=100) по сравнению с плацебо (n=99) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и любым из следующих патологических состояний, характеризующихся микровоспалением: атеросклероз (ишемическая болезнь сердца или атеросклероз периферических артерий), сахарный диабет 2 типа и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в диапазоне 3,9-6,5 ммоль/л. Пациентам без должного ответа на лечение, например, уровень диастолического артериального давления (АД) в положении сидя > 90 мм рт. ст. дополнительно назначался гидрохлоротиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут. После периода двойной слепой терапии продолжительностью 6 недель все пациенты дополнительно получали правастатин 20 мг 1 раз в день вечером. **Первичные конечные точки:** уровень высокочувствительного С-реактивного белка [вЧСРБ] и фактора некроза опухоли альфа [вЧНО-альфа], интерлейкина-6 [ИЛ-6], моноцитарного хемотаксического белка 1 [МХБ-1]. **Результаты:** Через 6 недель терапии у пациентов с АГ в группе олмесартана отмечалось достоверное снижение уровня вЧСРБ (-15,1%; p<0,05), вЧНО-альфа [-8,9%; p<0,02], ИЛ-6 [-14,0%; p<0,05] и МХБ-1 [-6,5%; p<0,01]. Через 12 недель на фоне комбинированной терапии олмесартан+правастатин обнаружено еще более выраженное снижение уровня маркеров воспаления.

³ **Дизайн:** рандомизированное, контролируемое, открытое, проспективное исследование. **Цель:** оценить состояние подкожных ягодичных резистивных артерий у пациентов с АГ I стадии без сахарного диабета [61% мужчин; в возрасте 38-67 лет] исходно и через 1 год на фоне приема олмесартана медокомилла (20-40 мг) или атенолола (50-100 мг) плюс дополнительные препараты (гидрохлоротиазид, амлодипин или гидралазин) по мере необходимости для достижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. Получены результаты биопсии Z2 реципиентов атенолола, 27 реципиентов олмесартана медокомилла и 11 здоровых добровольцев из контрольной группы. **Результаты:** АД снижалось в сопоставимой степени при приеме олмесартана медокомилла [с 149±11/92±8 до 120±9/77±6 мм рт. ст.; p<0,05 [среднеэстандартное отклонение]] и атенолола [с 147±10/90±6 до 125±12/78±7 мм рт. ст.; p<0,05] (p<0,08 для 40-недельного лечения среднее между группами). Через 1 год лечения отношение стенки к просвету в артериях у пациентов, получавших олмесартана медокомил, значительно уменьшилось [с 14,9% до 11,1%; p<0,01], в то время как у пациентов, принимавших атенолол, существенных изменений не наблюдалось [с 16,0% до 15,5%; p=не достоверно]; соотношение стенки к просвету в контрольной группе составило 11,0%.

БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ ПЛЮС®

[фиксированная комбинация олмесартана медокомилла и гидрохлоротиазида 20 + 12,5 и 20 + 25 мг] от 05.06.2024

Показания к применению: артериальная гипертензия [при неэффективности монотерапии олмесартана медокомиллом]. **Способ применения и дозы:** таблетки препарата Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости [например, стаканом воды]. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку препарата Кардосал® плюс, содержащего 20 мг олмесартана медокомилла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. **Максимальная суточная доза препарата Кардосал® плюс** составляет 20 мг олмесартана медокомилла и 25 мг гидрохлоротиазида. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медокомиллу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфаниамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести [клиренс креатинина менее 30 мл/мин], состояние после трансплантации почки [нет опыта клинического применения]; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести [более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью] [риск развития печеночной комы], обструкция желчевыводящих путей и холестаза; рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперирикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью [скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²]; беременность; период грудного вскармливания; первичный альдостеронизм; возраст до 18 лет [эффективность и безопасность не установлены].

БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАРДОСАЛ® 10, КАРДОСАЛ® 20 ИЛИ КАРДОСАЛ® 40

[олмесартан медокомилл 10, 20 и 40 мг, соответственно] от 05.06.2024

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг [возможное применение препаратов Кардосал® 10, Кардосал® 20 или Кардосал® 40, соответственно]. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести [клиренс креатинина менее 20 мл/мин], состояние после трансплантации почки [нет опыта клинического применения]; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести [более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения]; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 6 лет [эффективность и безопасность не установлены]; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек [скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела]; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU_CAR_10_2024_v1_print. Одобрен 16.09.2024. РЕКЛАМА

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНФОРМАЦИЕЙ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ КАРДОСАЛ, ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

Кардосал® 40



Кардосал® 20



Кардосал® 10



Кардосал® плюс®



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

000 Берлин-Хеми/А.Менарини, 123112, Россия, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ Башня на Набережной, Блок Б, тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

51 МИЛЛИОН РОССИЯН ИМЕЮТ
ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ¹

87%

больных АГ в России находятся
в группе высокого СС-риска²



КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ
КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ СМЕРТНОСТЬ³

АГ — Артериальная гипертензия. **СС-риск** — сердечно-сосудистый риск.

1. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Гринштейн в. И., вибис Р. А., Дупляков Д. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Ефанов А. И., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3003. DOI: 10.15M29/172M-MM00-2021-3003 2. Наварова Е. К., Муфтеева Э. Т., Кобалава К. Д. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: эволюция взглядов. Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. Артериальная гипертензия. ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ, 2009; 15 (3). 3. Управляемые факторы риска, влияющие на смертность населения [Электронный ресурс] / Т. П. Сабгайда, А. Е. Иванова / под ред. Е. И. Аксеновой – Электрон. текстовые дан. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory>– Загл. с экрана. – 66 с. ISBN 978-5-907547-43-8

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санofi Россия»
125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru